Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Weichardt

DIE ABHÄNGIGKEIT DES SAUERSTOFFPARTIALDRUCKS IN DEN VERSCHIEDENEN STRUKTUREN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS BEI WISTAR-RATTEN NACH INHALATION SUBTOXISCHER KFZ-ABGAS-LUFTGEMISCHE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eberhard Politz
Eiershausen

1978

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Weichardt

DIE ABHÄNGIGKEIT DES SAUERSTOFFPARTIALDRUCKS IN DEN VERSCHIEDENEN STRUKTUREN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS BEI WISTAR-RATTEN NACH INHALATION SUBTOXISCHER KFZ-ABGAS-LUFTGEMISCHE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eberhard Politz
Eiershausen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. med. H. J. Mallach
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Weichardt

Herrn Professor Dr. H. Weichardt danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. H. Zorn für die hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung und Fragestellung
2.	Material und Methode der Versuche
2.1.	Präparative Maßnahmen
2.1.1.	Narkose
2.1.2.	Elektrodenimplantation
2.2.	Begasung
2.2.1.	Versuchsaufbau
2.2.2.	Begasungsdauer
2.2.3.	Gaskonzentrationen
2.3.	Fixation und histologische Aufarbeitung des Gehirns
2.4.	Messung von Puls und Atmung
2.4.1.	Pulsmessung, Atemfrequenzmessung
2.4.2.	Messung der Gaskonzentration
2.5.	CO-Hb-Bestimmung im Blut
2.6.	Messung des pO_2 im Hirngewebe
2.6.1.	Prinzip der Polarographie
2.6.2.	Beschreibung der Meßelektrode
2.6.3.	Eichung
3.	Ergebnisse
3.1.	Versuche ohne Kfz-Abgasexposition
3.2.	Übersicht über die Implantationsstellen der Elektrode im Rattengehirn mit entsprechenden pO_2-Werten bei Atmung von Luft
3.3.	Zusammenhang zwischen Einstichtiefe der Elektrode und Gehirnformation
3.4.	Lokalisation der Elektrode im Rattengehirn und pO_2-Verlauf während der Abgasinhalation
3.4.1.	Histologische und Pathophysiologische Befunde bei der Messung in der grauen Substanz
3.4.2.	Histologische und Pathophysiologische Befunde bei der Messung in der weißen Substanz
3.4.3.	Verlaufsform der pO_2-Kurven
3.4.4.	Oszillationen der pO_2-Kurven
3.4.5.	Unterschiedliche Reaktion des pO_2 auf die Kfz-Gase

3.5. Abgaskonzentration und Verhalten des pO_2 im Gehirn

3.6. Puls- und Atemfrequenz während der Kfz-Abgasinhalation

3.6.1. Puls-, Atemfrequenz

3.6.2. Zusammenhang zwischen Puls- und Atemfrequenz

3.7. Beschreibung einzelner Versuche anhand physiologischer und histologischer Befunde

3.7.1. Versuch 43

3.7.2. Versuch 24

3.7.3. Versuch 30

4. Diskussion

4.1. Zur Versuchsdurchführung

4.1.1. Wirkung und Nebenwirkung der Narkose

4.1.2. Messung mit der Platinmikroelektrode

4.1.3. Wahl des Versuchstiers

4.1.4. Perfusionsfixation

4.1.5. Färbemethoden

4.1.6. Histologische Veränderungen

4.2. pO_2 bei Atmung von Luft

4.2.1. pO_2-Verhältnisse im Gewebe

4.2.2. Der kritische Sauerstoffpartialdruck im Gewebe

4.2.3. Beurteilung der in den eigenen Versuchen bei Atmung von Luft gemessenen pO_2-Werte

4.2.4. pO_2-Unterschiede zwischen gauer und weißer Substanz

4.3. Das Verhalten des pO_2 während der Kfz-Abgasinhalation

4.3.1. Bedeutung der Autoregulation der Gehirndurchblutung und ihrer Aufhebung durch Trauma

4.3.2. Parameter, die die Durchblutung und den pO_2 des Gehirns bei Kfz-Gasinhalation beeinflussen können

4.3.2.1. Einfluß von pH-Wert und Stoffwechselmetaboliten auf die O_2-Versorgung des Gehirns

4.3.2.2. Bedeutung des Gefäßwiderstans für Durchblutungs- und pO_2-Änderung

4.3.2.3. Nervale Beeinflussung der Sauerstoffversorgung des Gehirns

4.3.3. Bedeutung eines pO_2-Anstiegs für den Gehirnstoffwechsel

4.3.3.1. Steigerung des pO_2 bei gleichbleibendem O_2-Verbrauch

4.3.3.2. Anstieg des pO_2 als Folge einer Steigerung des Hirnstoffwechsels

4.4. Mögliche Ursachen für den pO_2-Abfall

4.4.1. pO_2-Abfall als Folge einer Umverteilung des Blutes

4.4.2. Unterschiedliche Reaktion der oxidativen Enzyme bei funktioneller Belastung

4.4.3. Fermenthemmung durch Abgasbestandteile

4.4.4. CO-Hb-Bildung als Ursache des pO_2-Abfalls

4.4.5. Die Vulnerabilität des Gehirns als mögliche Ursache des unterschiedlichen pO_2-Verlaufs unter Kfz-Abgas-Inhalation

4.5. Schlußfolgerung

4.6. Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen

5. Zusammenfassung

Tabellen und Abbildungen

1. Einleitung und Fragestellung

Kraftfahrzeuge mit Verbrennungsmotoren verschmutzen jährlich die Atmosphäre der Erde mit rund 115 Millionen Tonnen Kohlenmonoxid. Hinzu kommen mehr als eine Tonne Schwefeloxide und viele Millionen Tonnen nicht verbrannter Kohlenwasserstoffe sowie Stickoxide (99).
Die genannten Zahlne machen deutlich, daß die Luftverunreinigung zu einem großen Anteil durch den Kfz-Verkehr verursacht wird und eine große Bedrohung für die Natur und den Menschen darstellt. Ein vermehrtes Auftreten von Lungen- und Herzerkrankungen, besonders in den Großstädten ist in beträchtlicher Anzahl auf die zahlreichen den Kfz-Abgasen entstammenden schädlichen Stoffe zurückzuführen.
Der zum Betrieb von Verkehrsmitteln verwendete Kraftstoff stellt ein Gemisch aus mehreren Kohlenwasserstoffen dar (27): Paraffine, Olefine, Aromaten, die zu einem kleinen Teil unverbrannt über Kurbelgehäuse und Auspuff das Fahrzeug verlassen. Allein dieser Abgasebestandteil ließ sich durch Spektralanalyse in 250 verschiedene Kohlenwasserstoffe zerlegen (27). Die Hauptbestandteile der Kfz-Abgase sind neben den Kohlenoxiden oxidierte Kohlenwasserstoffverbindungen. Genaue experimentelle Untersuchungen und systematische Beobachtungen am Menschen über die Wirkung der Kohlenwasserstoffe liegen bisher nicht vor (46), die Ergebnisse bisher vorliegender Arbeiten beschränken sich auf die Beschreibung allgemeiner Symptome wie Schleimhautreizung, Euphorie, Erregungszustände, Narkose und Atemlähmung (46), meist ohne jedoch Angaben über die zu diesen Reaktionen führende Konzentrationen der Abgaskomponenten zu machen.
Eine besondere Bedeutung kommt in der Gruppe der Aromaten dem 3,4-Benzpyren zu, das wegen seiner kancerogenen Wirkung eine besondere Gefahrenquelle darstellt (67). Von einigen Forschern wird es in Zusammenhang mit der Entstehung des Bronchialkrebs gebracht (9), die höhere

Lungensterblichkeit in städtischen gegenüber ländlichen Gebieten (83) könnte für diese Annahme sprechen. Die durch die thermische Zersetzung des Kraftstoffs entstehenden oxidierten Kohlenwasserstoffe (27), in der Hauptsache Aldehyde wie Formaldehyd, Acrolein und Acetaldehyd rufen schon in Konzentrationen von 1 ppm Reizerscheinungen an der Haut und den Schleimhäuten hervor (83). Das in Spuren vorkommende Aceton gehört zur Gruppe der Ketone, es verbindet sich während des Verbrennungsvorgangs im Zylinder leicht mit Halogenatomen, die in Benzin als Zusatzmittel vorkommen. Es entstehen Halogenacetone, deren Toxizität relativ hoch ist. Je nach Verbrennungstemperatur und Luftzufuhr finden sich auch toxische Konzentrationen von Stickoxiden, vor allem NO_2, das teils direkt bei der Benzinverbrennung, teils indirekt aus dem NO des Kfz-Abgases entsteht. Neben seinen direkten pathophysiologischen Effekten hat das NO_2 bei der Entstehung des photochemischen Smog eine erhebliche Bedeutung. In einer russischen Arbeit wird berichtet, daß die Einwirkung von 2,5 ppm NO_2 über die Dauer von fünf Jahren zu Zahnverfall, Lungenemphysem und Bronchitis führte (83). Niedrige NO_2-Konzentrationen können zu Schädigungen im Bereich der Lunge führen, zur Zerstörung der Kollagenstruktur (94), ohne daß direkt nach der Einwirkung Beschwerden auftreten.
Durch die unvollständige Verbrennung der Kohlenwasserstoffe entsteht Kohlenmonoxid (27), dem wegen seines Vorkommens bei Verbrennungsvorgängen jeglicher Art besondere Bedeutung zukommt. Im Abgas ist Kohlenmonoxid in Konzentrationen von 1-7% enthalten. Kohlenmonoxid ist von den im Abgas vorkommenden Stoffen das am besten untersuchte, Tierversuche und Beobachtungen von Vergiftungserscheinungen am Menschen haben verschiedene Aspekte der Wirkungsweise des Kohlenmonoxid aufgezeigt. Während in früheren Untersuchungen mit Kohlenmonoxid-Konzentrationen von mehreren Prozent gearbeitet wurde, sind in den letzten Jahren vor allem Beobachtungen über die Wirkungsweise niedriger

Kohlenmonoxidkonzentrationen im Bereich von 50-100 ppm vorgenommen worden. Bei diesen Konzentrationen stand nicht das akute Vergiftungsbild im Vordergrund, vielmehr wurden subklinische und psychologische Reaktionen getestet.
Schon bei Kohlenmonoxid-Hb-Werten von 5% lassen sich diesbezügliche Veränderungen nachweisen (57). So sind 4,5% Kohlenmonoxid-Hb beim mittelschwer arbeitenden Menschen bei einer Kohlenmonoxid-Luft-Konz. von 40 ppm nach 3 Stunden erreicht (9), bei 7,2% CO-Hb Leistungsverminderung in Psychomotorik und Lernfähigkeit festgestellt worden (93). Da der Effekt von 5% Hb als erwiesen gilt (57, 26), ist es fraglich, ob der MAK-Wert von 50 ppm für einen 8-Stundentag (57), nicht bereits eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit mit sich bringt.
Die dem Benzin beigemischten Bleialkyle weisen als unverbrannte Substanz für Gehirn und Gefäße eine hohe Toxizität auf (66), während die Toxizität von Blei und Bleioxiden geringer ist.
Die Konzentrationen der vier wichtigsten Bestandteile des Kfz-Abgases, nämlich Kohlenwasserstoffe, Stickoxide, Kohlenmonoxid und Blei unterliegen bezüglich ihrer zulässigen Konzentrationen gesetzlichen Bestimmungen, die in Tabelle 1 wiedergegeben sind.

Komponente	MAK-Wert/ppm
CO	50
CH	500
NO_x	5
Pb	200 $\mu g/m^3$

Tabelle 1: Zulässige Konzentrationen der im Kfz-Abgas enthaltenen Stoffe CO, CH, NO_x und Pb.
(Nach D.Gruden: Veränderungen und Grenzwerte des Abgasgeruches (27).
Wie bereits erwähnt, sind die Wirkungen einzelner Bestandteile des Kfz-Abgases ebenso wie die Wirkung des gesamten Gemisches nur ungenügend bekannt.

Es ist daher notwendig, experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise einzelner Abgasbestandteile wie der Abgase in ihrer Gesamtheit anzustellen.
Große Bedeutung kommt der Frage zu, in welcher Weise der Sauerstoff-Transport und Sauerstoff-Verbrauch im Gewebe beeinflußt wird. Speziell das Gehirn ist gegen Sauerstoff-Mangelzustände empfindlich. Nachdem in eingehenden Untersuchungen der Einfluß von Kohlenmonoxidkonzentrationen, wie sie durch Kfz-Abgase in verkehrsreichen Straßen auftreten, auf den Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe geklärt war (93), stellte sich die Frage, wie das gesamte Kfz-Abgasgemisch die Sauerstoffversorgung in verschiedenen Strukturen des Zentralnervensystems beeinflußt. Die folgende Arbeit soll zur Klärung dieser Frage beitragen. Sie beschäftigt sich mit der Untersuchung des Sauerstoff-Druckverhaltens während der Inhalation subtoxischer Konzentrationen von Kfz-Abgasen.

2. Material und Methode

2.1. Präparative Maßnahmen:

2.1.1. Narkose:

Die Versuche wurden an Wistar-Ratten männlichen und weiblichen Geschlechts von 300-400 Gramm Körpergewicht durchgeführt. Die Tiere wurden während einer kurzzeitigen Äthernarkose mit Na-Pentobarbital (Nembutal, 20 mg/kg i.m.) in einen mehrstündigen flachen Narkosezustand versetzt. Gleichzeitig mit der Nembutaldosis wurden 0,05-0,1 ml Atropin gegeben. Circa 30 Minuten nach der Nembutalinjektion wurden zur Lokalanästhesie 0,1 ml Hostacain unter das Fell des Schädeldaches gespritzt.

2.1.2. Elektrodenimplantation:

Nach Wirkungsbeginn der Lokalanästhesie wurden Fell und Häute des Schädeldaches mit zwei sich kreuzenden circa 1 cm langen Schnitten links oder rechts parasagittal incidiert und zur Seite präpariert, so daß ein Feld von 1 x 1 cm Schädelknochen zwischen Sutura coronaris und lambdoidea freilag. Anschließend wurde das Schädeldach mit einem Winkelbohrer etwa in der Mitte zwischen Sutura coronaris und lambdoidea trepaniert. Beim Bohren war darauf zu achten, nicht zu schnell und nicht mit zu großem Druck zu arbeiten, da dies eine zu starke Erwärmung des Knochens und des darunterliegenden Gewebes bzw. eine zu schnelle Trepanation mit möglicher Verletzung des Gehirngewebes oder der Gefäße zur Folge haben konnte. Mit besonderer Sorgfalt mußte man arbeiten, wenn man sich nahe der Hirnhaut befand, da es vorteilhaft war, die Dura zu erhalten und erst kurz vor Elektrodenimplantation mit einer spitzen Pinzette zu entfernen. Die Dura konnte man gut durch leichtes Antippen mit einer Pinzette an ihrer glänzenden, federnden Beschaffenheit erkennen. War die Dura bis kurz vor dem Einsetzen der Halterung und Elektrode erhalten, verhinderte dies ein Austrocknen der Gehirnoberfläche unter dem Bohrloch.
Bevor wir Halterung und Elektrode einsetzten, legten wir Atemmeßstreifen und EKG-Nadeln an und fixierten das Tier auf einer Unterlage. Um zu starke Kopfbewegungen des Tieres zu verhindern, welche im Falle eines Aufwachens die Elektrode hätten schädigen können, legten wir im Nacken lose eine gepolsterte Schelle an, die über zwei seitlich stehende Schrauben befestigt wurde. Eine Einengung der V. jugularis und der Atemfunktion wurde dabei sorgfältig vermieden.
Nach Entfernung der Dura wurde die Halterung in das Schädeldach eingeschraubt und die Elektrode vorsichtig eingeschoben. Das Tier wurde sodann in einen Faradaykäfig ver-

legt und an die Elektrodenkabel angeschlossen. Nachdem sich ein konstantes pO_2-Niveau eingestellt hatte, wurde der Käfig geschlossen und mit der Begasung begonnen.

2.2. Begasung

2.2.1. Versuchsaufbau:

Das zur Begasung verwendete Kfz-Abgas wurde über einen Schlauch vom Auspuff eines PKW in einen Teflonsack gepumpt. Von hier aus wurde das Gas mit Frischluft gemischt in den Faradaykäfig geleitet, wo die zuführende Düse direkt vor dem Kopf des Versuchstieres angebracht war. Seitlich war zwischen Düse und Kopf eine Abschirmung, so daß eine Art Kammer gebildet wurde, aus der das Versuchstier das Abgas einatmete. Seitlich ging von dieser Kammer ein Absaugstutzen ab, der das Gas über den Rücklauf in die Gasmeßgeräte führte.

2.2.2. Begasungsdauer:

Die Dauer der Begasung lag zwischen 150 und 750 Minuten. Sie hing von der Verfassung und der Reaktion des Tieres ab. Einige Versuche wurden durch den plötzlichen Tod des Versuchstieres beendet.

2.3. Fixation und histologische Aufarbeitung des Gehirns

Nach Beendigung der Bagasung wurde das Gehirn in situ durch Perfusion fixiert. Zu diesem Zweck eröffneten wir den Thorax und legten das Herz frei. Zur Bestimmung des Kohlenmonoxid-Hb punktierten wir eine der Herzkammern

und entnahmen circa 2 ml Blut. Durch einen Einschnitt an der Spitze des linken Ventrikels führten wir in die Aorta ascendens eine Knopfkanüle ein, die wir mit einer Schlinge um die Aorta fixierten. Anschließend klemmten wir die Aorta descendens paravertebral ab und eröffneten das rechte Herzohr. Das noch im Kreislauf vorhandene Blut spülten wir mit 5 ml körperwarmer physiologischer NaCl aus und ließen sodann aus einer Infusionsflasche 100 ml 4% Formalinlösung einlaufen.
Bei einigen Gehirnen wurde zur Darstellung der Gefäße vor der Fixation 2 ml einer mit Geigy-Blau angefärbten Gelatine-Lösung eingespritzt.
45 Minuten nach dem Ende der Infusion eröffneten wir mit einer Schere das Schädeldach und präparierten das Gehirn frei. Nach Durchschneidung der Hirnnerven hoben wir es vorsichtig heraus und legten es in Formalin.
Die fixierten Gehirne wurden in drei Blöcke zerschnitten und in Paraffin eingebettet. Mit einem Schlittenmikrotom (Firma Leitz) fertigten wir Serienschnitte von 10 µm Dicke an und färbten sie nach der HE- und Nissl-Methode.

Die Präparate wurden anschließend unter dem Mikroskop durchgemustert, um den Sitz der Elektroden während des Versuchs zu ermitteln. Dabei wurde nach Gehirnkarten von Krieg und Gurdjian und eigenen Skizzen von den fixierten Gehirnen die Lokalisation vorgenommen. Bestimmt wurde der Ort des Einstichs, d.h. die Area, der Sitz der Elektrodenspitze, d.h. die corticale Schicht, bzw. die subcorticale Hirnstruktur sowie in rostro-caudaler Richtung die vertikale Schnittebene.

2.4. Messung von Puls und Atmung:

2.4.1. Pulsmessung:

Der Puls wurde über ein umgebautes EKG-Gerät (Siemens,

Meßbereich 0-600 Pulsschläge) registriert. Die Pulsfrequenz/Min. entsprach den R-Zacken des EKG/Min., die über einen Meßbrückenverstärker (Firma Hellige) zur Anzeige kamen.

Atemfrequenzmessung:

Die Atemfrequenz wurde über ein Atemfrequenzmeßgerät (Siemens, umgebaut für Frequenz bis 60 Hz) erfaßt. Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffpartialdruck wurden über einen 3-Kanalschreiber (Rikar-Denki) aufgezeichnet.

2.4.2. Messung der Gaskonzentration:

Kohlenmonoxid und Kohlendioxid wurden im CO-URAS bzw. CO_2-URAS, Sauerstoff mit Hilfe eines Oxytestes gemessen. Von den übrigen im Kfz-Abgas enthaltenen Stoffen bestimmten wir die Kohlenwasserstoffe und die Stickoxide. Zu diesem Zweck wurde eine Probe aus dem Teflonsack entnommen, die Konzentrationen der Kohlenwasserstoffe mit Hilfe eines Chromatographen (Perkin Elmer), die Stickoxide mit einem Flammenionisationsdetektor (IPM-chromo-FID, Firma Ratfisch) bestimmt.

2.5. CO-Hb-Bestimmung im Blut:

Der CO-Hb-Gehalt des Blutes wurde nach der von Zorn (91, 92, 98) modifizierten Methode nach Rossmann bestimmt. Eine Gassammelröhre mit genau bekanntem Volumen wird mit einer Vakuumpumpe (10^{-5} Torr) evakuiert. Mit einer Duopette wird 1 ml des Kohlenmonoxid-haltigen Blutes eingeschleust. Mit 10 ml Aqua dest. wird nachgespült. Anschließend werden 7 ml einer Lösung aus Kaliumferricyanid und Saponin in H_2O und 7 ml einer Milchsäurelösung einge-

bracht. Durch das Saponin werden die Erythrocyten hämolysiert, das Kaliumferricyanid oxydiert das gesamte Hämoglobin (Fe^{II}) zu Hämiglobin (Fe^{III}) und setzt das Kohlenmonoxid aus der Hb-Bindung frei. Durch reinen Stickstoff wird dann der Druckausgleich vorgenommen. An einem Stutzen der Gassammelröhre wird ein mit NaCl gefülltes Niveaugefäß angeschlossen. Die Salzlösung, die selbst kein Kohlenmonoxid aufnehmen kann, treibt das zu analysierende Gas aus der Sammelröhre über einen Teflonschlauch in die Meßküvette eines Infrarot-Gasanalysators (CO-Uras). Die Kohlenmonoxid-Konzentration wird am Uras in ppm abgelesen. Zur Berechnung der Kohlenmonoxid-Hb-Sättigung des Blutes in % Kohlenmonoxid-Hb muß nun der Hb-Gehalt des Blutes bestimmt werden. Er wurde spektrophotometrisch mit Cyanhämoglobin bestimmt.
Für den CO-Hb-Gehalt in % ergibt sich dann:

$$\text{CO-Hb} = \frac{10000 \times K \times \frac{c}{b}}{k \times h}$$

K = Korrekturfaktor für Luftdruck und Temperatur

V = Volumen der Gassammelröhre minus Volumina der eingegebenen Blutmenge und Reagenzien in ml

c = CO-Konzentration, gemessen mit dem Uras, in Vol % eingesetzt

b = eingegebenen Blutmenge in ml

k = die maximale CO-Kapazität des Hämoglobins (1,34 ml/g Hb)

h = die Hb-Konzentration des Blutes in g % Hb

Die Mehrzahl der bisher entwickelten Methoden zur Bestimmung der Gehirndurchblutung und des O_2-Verbrauchs erfassen das Gehirn als Ganzes, sie ermitteln dementsprechend einen Durchschnittswert der teils höher, teils niedriger liegenden Werte einzelner Hirnregionen.
Eine Aussage über die Gesamtdurchblutung machen die Farbstoffverdünnungsmethode, sowie die von Kety und Schmidt entwickelte N_2O-Technik (54). Auskunft über den Gesamtsauerstoffverbrauch des Gehirns gibt die Messung der arterio - venösen Differenz von A. carotis und V. jugularis. Wenige Messungen gibt es bisher über den lokalen O_2-Verbrauch bzw. den pO_2 des Hirngewebes. Möglich wurden Messungen in sehr kleinen Arealen durch die Einführung von Stichelektroden, die z.T. mit Hilfe der Polarographie die Bestimmung des pO_2 erlauben.

2.6.1. Prinzip der Polarographie:

Die Polarographie stellt eine analytische Methode der Elektrochemie dar, bei der man sich Redoxvorgänge zunutze macht, um bestimmte Ionen bzw. Moleküle quantitativ zu bestimmen. Mit Hilfe eines automatischen Schreibers, eines Polarographen, registriert man den der Konzentration des zu bestimmenden Ions bzw. Moleküls proportionalen Stromfluß, der als Funktion einer bestimmten angelegten Spannung zu bezeichnen ist (21/11). Bei der 1924 von Heyrowsky erstmals angewandten Methode (23) bedient man sich eines Meßkreises, in dem man als Anode eine unpolarisierbare Elektrode verwendet, die aus einem Metall, beschichtet mit einem unlöslichen Salz besteht. Die Verwendung einer solchen Elektrode hat zwei Vorteile: Die durch die relativ große Elektrode fließende Stromdichte ist klein, das Potential wird durch die Schwerlöslichkeit des Salzes und der dadurch sich nicht verändernden Konzentration der Elektrolytlösung, sowie durch den nahezu ungehin-

derten Durchtritt der potentialbestimmenden Ladungsträger zwischen Elektrode und Elektrolyt konstant gehalten. Die Elektrode läßt sich auf Grund des ungehinderten Ladungsaustausches auch bei Anlegen einer Spannung nicht polarisieren (43). Als Kathode verwendet man eine Elektrode sehr kleinen Durchmessers, die polarisierbar ist, d.h. an der sich kein elektrochemisches Gleichgewicht einstellen kann (43). Legt man nun eine bestimmte Spannung an, so registriert man eine entsprechende Stromstärke. Veränderungen dieses Stroms können, da das Anodenpotential konstant ist, nur durch Änderungen des Kathodenpotentials bedingt sein, d.h. durch kathodische Reduktion, die bei einer bestimmten Spannung durch die "Entladung" bestimmter Ionen bzw. Moleküle zustande kommt.
Legt man eine sehr geringe Spannung an, reicht diese zur Reduktion von Ionen bzw. Molekülen nicht aus, es fließt ein Restgrundstrom. Erhöht man die Spannung, so steigt in einem bestimmten Bereich die Stromstärke steil an, die der Reduktion der Teilchen entspricht, deren Abscheidungsspannung man erreicht hat. Steigert man die Spannung weiter, nimmt die Stromstärke nicht weiter zu, da eine lokale Verarmung an Ionen eintritt, jedes an die Elektrode diffundierende Teilchen wird sofort reduziert. Die an der Elektrode herrschende Konzentration des reduzierbaren Stoffes ist Null. Den bei diesen Bedingungen fließenden Strom nennt man Grenzstrom (21). In dieser Situation ist die Größe des Stromes nur noch von der die Elektrode umgebenden, in einem bestimmten Spannungsbereich reduzierbaren Teilchen abhängig (23). Der Diffusionsgrenzstrom ist dann am größten, wenn der Konzentrationsgradient zwischen Elektrode und Umgebung maximal ist, d.h., wenn die Konzentration der Teilchen an der Elektrodenspitze gleich Null ist (21). Daß der Strom nur von der Diffusion und nicht von elektrostatischen Kräften abhängig ist, wird dadurch belegt, daß ungeladene Teilchen an der Elektrode ebenso zur Reduktion kommen (21).

Aus diesem Grund ist es möglich, auch molekularen Sauerstoff polarographisch zu bestimmen. Der an die Elektrode diffundierende Sauerstoff wird in zwei Reaktionsschritten unter Aufnahme von 4 Elektroden pro Molekül Sauerstoff reduziert:

$$O_2 + 2\,H_2O + 2e^- \longrightarrow H_2O_2 + 2\,OH^-$$

$$H_2O_2 + 2e^- \longrightarrow 2\,OH^- + 2\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O$$

$$2\,OH^- + 2\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O$$

Von Davies und Bunks wurde erstmals der pO_2 mit Hilfe einer Pt-Elektrode gemessen (16). Clark entwickelte eine Elektrode, welche die pO_2-Messung in Flüssigkeiten, Blut und an Gewebeoberflächen ermöglichte (12). Allerdings war die relativ große und stumpfe Elektrodenspitze für Messungen im Gewebe nicht geeignet, da sie Kapillar- und Gewebekompression verursachte. Eine wesentliche Verbesserung stellte die Verkleinerung der Meßspitze dar. Silver stellte eine Ultramikroelektrode her, deren Spitze einen Durchmesser von 2-5 µm besaß und mit einer Kollodiummembran überzogen war (81).

2.6.2. Beschreibung der Meßelektrode:

Wir verwendeten für die pO_2-Messung eine von Silver entwickelte und nach Baumgärtl und Lübbers modifizierte Platin-Mikroelektrode von 2-5 µm Durchmesser. Die im eigenen Labor hergestellte Elektrode besteht aus einem Platindraht, der in eine Glaskapillare eingeschmolzen ist. Die Spitze des Pt-Drahtes wird angeschliffen und mit einer Polystyrolmembran überzogen. Die Glaskapillare ist in ihrem oberen Bereich von einer Teflonhülse umgeben, die beim Einschieben der Elektrode durch die Halterung ins Gehirn als Führungsschiene dient und einen festen Halt der Elek-

trode in der Halterung gewährleistet. Die Kunststoffmembran um die Elektrodenspitze sorgt für konstante Diffusionsbedingungen des Sauerstoffs und verhindert eine die Sauerstoff-Messung beeinflussende Ablagerung von Fibrin auf der Pt-Oberfläche. Der Diffusionsgrenzstrom wird bei einer Spannung von 400-600 mV erreicht. Der Sauerstoff-Eigenverbrauch, der auf der Reduktion des Sauerstoff an der Elektrode beruht, beträgt 1% des pO_2 am Meßort.
Als Anode verwendeten wir eine Ag/AgCl-Elektrode, die uns gleichzeitig als Halterung für die Pt-Elektrode diente. Sie wurde in die Trepanationsstelle im Schädel eingeschraubt, so daß sie in Kontakt mit dem Liquor stand. Über feinste Drähte und Steckkontakte wurden widerstandsarme Anode und Kathode mit der Spannungsquelle und dem Amperemeter verbunden.

2.6.3. Eichung:

Vor jedem Versuch wurde ein Polarogramm erstellt. Dieses besteht aus drei Eichkurven, die lineare Beziehungen zwischen pO_2 und Diffusionsgrenzstrom bei konstanter Polarisationsspannung und Temperatur wiedergeben. In einem nach Lübbers modifizierten Glaszylinder wird bei 37 Grad konstant gehaltene physiologische Kochsalzlösung von 5% bzw. 10% O_2 bzw. reinem N_2 durchperlt. Die oberflächlich eintauchende Pt-Elektrode mit Halterung befindet sich auf diese Weise in einer Lösung mit konstantem Gaspartialdruck. Je empfindlicher die Meßelektrode ist, desto größer sind die Abstände der den drei Gaspartialdrucken entsprechenden Eichkurven. Die bei reinem N_2 aufgenommene Eichkurve zeigt einen Reststrom an, der bei 0,05 nA liegt. Nach Versuchsende wird die Elektrode aus der Halterung herausgezogen und eine Nacheichung vorgenommen. Durch die Nacheichung und mikroskopische Inspektion lassen sich mögliche Veränderungen an der Elektrode aufzeigen.

3.1.3. Ergebnisse

3.1. Versuche: ohne Kfz-Abgasexposition

Um einen Vergleichs- und Basiswert zu erhalten, wurden 5 Tierversuche ohne Kfz-Abgasexposition durchgeführt. In Tabelle 2 sind Einstichstelle (Area) und Einstichtiefe (Schicht) der Elektrode, deren Abstand vom Frontalpol des Gehirns (vertikale Ebene) sowie die bei Atmung von Luft gemessenen pO_2-Werte in mm Hg und die Versuchsdauer zusammengestellt.

Tabelle 2: Versuche ohne Kfz-Gas-Exposition

Vers. Nr.	Einstich-stelle	Einstich-tiefe	vertik. Ebene	pO_2-Werte/mm Hg	Vers.-dauer/Min.
57	Area 18	Schicht II	Hippoc.	2-----2	300
58	Area 17	Schicht IV	Hippoc.	32---32	270
60	Area 17	Schicht VI	Hippoc.	8-----8	300
61	Area 17	Schicht V	Hippoc.	9-----9	300
62	Area 17	Schicht V	Hippoc.	11---11	300

Die Elektrode war in allen Versuchen in Regio occipitalis, zu der Area 17 und 18 gehören, eingestochen, die Elektrodenspitze reichte in verschiedene Schichten des Cortex. Die Rindenregion, in der wir den pO_2 registrierten, ist über dem Hippocampus gelegen (Abb. 3 und 4). Die pO_2-Werte lagen bei vier Versuchen zwischen 2 und 11 mm Hg, in einem Versuch verlief das pO_2-Niveau bei 32 mm Hg.
Der Verlauf des pO_2 war in allen Leerversuchen weitgehend linear. Langsame Schwankungen von 30-60 Minuten Dauer um 1-2 mm Hg traten auf. Sie ließ in zwei Versuchen einen Zusammenhang zu Puls- und Atemfrequenz erkennen. Abfall des pO_2 fiel mit einem Anstieg von Puls- und Atemfrequenz

zusammen. Abb. 5 zeigt den Leerversuch 61. Die Oszillationen der pO_2-Kurve waren gering, in einem Versuch fehlten sie vollkommen. In den übrigen Versuchen traten sie mit einer Amplitude von 1,5-3 mm Hg und einer Frequenz von einer in 5 Minuten auf. Auf diese Schwankungen aufgesetzt waren höherfrequente Osciallationen von 6-12 in 5 Minuten mit einer Schwankungsbreite von 0,4-2 mm Hg. Zu stärkeren Schwankungen des pO_2 kam es, wenn das Versuchstier wach wurde. Es konnte ein Anstieg des pO_2 erfolgen, Schwankungen von 3,5-5 mm Hg pro 5 Minuten konnten damit verbunden sein.
Puls- und Atemfrequenz hatten in drei der fünf Leerversuche einen auffällig parallelen Verlauf. Gleichzeitiger Anstieg und Abfall waren auch in Versuch Nr. 61 (Abb. 5) besonders ausgeprägt.

3.2. Übersicht über die Implantationsstellen der Elektrode im Rattengehirn mit entsprechenden pO_2-Werten bei Atmung von Luft.

Tabelle 3 stellt eine Zusammenfassung aller histologisch bestimmten Implantationsstellen der Meßelektrode im Rattenhirn mit den an der jeweiligen Meßstelle registrierten pO_2-Werten dar, d.h. der pO_2-Werte, die bei Atmung von Raumluft gemessen wurden.
Die Versuche sind nach den histologischen Befunden geordnet. Versuche der Nr. 1-18 registrierten den pO_2 in der grauen Substanz, Versuche der Nr. 19-28 in der weißen Substanz. Innerhalb der zwei Hauptgruppen sind gleiche Strukturen, d.h. gleiche Oberflächenareale, Rindenschichten und subcorticale Kern- und Fasergebiete nochmals zusammengefaßt, wobei in dorso-ventraler Richtung von höher zu tiefer gelegenen Hirnstrukturen vorgegangen wurde. Zusammengehörige Areale sind zu Regionen zusammengefaßt.

Auf diese Weise ist es möglich, pO_2-Werte, die in einer umschriebenen Hirnregion gemessen wurden, miteinander zu vergleichen und ihnen in anderen Regionen registrierte pO_2-Werte gegenüber zu stellen. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Entsprechend der histologischen Lokalisation der Elektrode kann man die Versuche in drei Gruppen einteilen: pO_2-Messung im Cortex, in subcorticalen Kerngebieten, in Fasergebieten.

Vergleich der pO_2-Werte innerhalb der Gruppen:

Was bei den in Tablle 3 unter Nr. 1-13 aufgeführten Versuchen auffällt, ist die große Variationsbreite der pO_2-Werte, die sich zwischen 1 mm Hg und 50 mm Hg bewegen. Selbst Messungen in gleicher Area und Rindenschicht zeigen Unterschiede von 41 mm Hg. Große Unterschiede in den pO_2-Werten finden sich auch bei den Versuchen der Nr. 14-18, allerdings sind diese divergierenden Werte, die zwischen 9 mm Hg und 65 mm Hg liegen, zum Teil erklärbar dadurch, daß in dieser Gruppe Messungen, durchgeführt im Hippocampus, Fascia dentata, Thalamus und Nucleus caudatus, zusammengefaßt sind.

Bemerkenswert bei den Versuchen der Nr. 19-28 ist die relative Konstanz der pO_2-Werte. Von zehn Versuchen liegt der pO_2 bei sieben Versuchen unter 10 mm Hg, d.h. in einem im Vergleich zu den beiden ersten Gruppen niedrigen Bereich.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß keine gleichen oder ähnlichen pO_2-Werte in einer bestimmten Area, Schicht oder Region gemessen wurden. Vielmehr variieren die Werte der Messungen an gleicher Stelle ebenso wie die verschiedener Meßstellen. Die Variationsbreite der pO_2-Werte der beiden ersten Gruppen, also der Messungen in grauer Substanz, nimmt jedoch ein größeres Ausmaß an als die Werte der dritten Gruppe, der Messungen des pO_2 in der weißen Substanz.

3.3. Zusammenhang zwischen Einstichtiefe der Elektrode und Gehirnformation

Wie aus Abb. 4 hervorgeht, haben wir das Rattenhirn der Länge nach in vier Abschnitte eingeteilt. Die Mehrzahl der Elektrodeneinstiche liegt im dritten Abschnitt. Die folgende Beschreibung des Aufbaus des Gehirns und die Zuordnung der Einstichtiefe zu bestimmten Hirnstrukturen bezieht sich auf diesen dritten Abschnitt.
Die Einstichtiefen wurden an Hand der histologischen Präparate ermittelt. Sie reichen von 0,2 mm bis 6,5 mm. Die ebenfalls mikroskopisch bestimmte Rindendicke beträgt im Durchschnitt 1 mm, die Gesamtdicke des Gehirns 8 mm. Einstichtiefen von 0,2 bis 0,8 mm liegen demnach im Bereich des Cortex, der hier gemessene pO_2 schwankt um einen Mittelwert von 21 mm Hg.
Ab 1 mm Tiefe beginnen die Messungen im Corpus callosum. Im histologischen Querschnitt bildet es ventral von der Rinde eine Faserschicht, die im medialen, dem Sulcus sagittalis nahen Drittel 0,5 bis 1 mm, im mittleren und lateralen Drittel 0,3 mm dick ist. Daraus folgt, daß man damit rechnen kann, bei Einstich im medialen Drittel bis zu einer Einstichtiefe von 2 mm, bei Einstich im mittleren und lateralen Drittel der Großhirnrinde bis 1,3 mm den pO_2 im Corpus callosum zu registrieren.
Ist die Elektrode 1,5 mm im lateralen oder mittleren Drittel bzw. 2,2 mm im medialen Drittel der Hirnrinde eingeschoben, mißt sie mit großer Wahrscheinlichkeit in subcallosalen Kern- oder Fasergebieten. In dorso-ventraler Richtung liegen Hippocampus, Thalamus und Hypothalamus.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bis zu einer Einstichtiefe von 1 mm die Wahrscheinlichkeit sehr groß ist, im Cortex zu messen. Um den pO_2 im Corpus callosum zu bestimmen, muß man die Elektrode mindestens 1 mm tief einstechen, es empfiehlt sich, eine Tiefe von 1,2 bis 1,4 mm zu wählen, da man hier mit größerer Sicherheit Faserschichten des

Corpus callosum erwarten kann.

3.4. Lokalisation der Elektrode im Rattengehirn und pO_2-Verlauf während der Kfz-Abgasinhalation

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, lassen sich die Befunde bei Kfz-Abgasinhalation unter dem Gesichtspunkt der histologischen Lokalisation und der physiologischen Reaktion in zwei Gruppen einteilen:

3.4.1. Histologische und Pathophysiologische Befunde bei der Messung in der grauen Substanz

Die in Gruppe I zusammengefaßten zehn Versuche haben gemeinsam, daß die Elektrode während der pO_2-Messung in der grauen Substanz eingeschoben war. Dreimal war sie subcortical, siebenmal cortical lokalisiert.
Entsprechend der Oberflächeneinteilung nach Krieg (44) befand sich die Einstichstelle sechsmal in Area 17, einmal in Area 29 c, in verticaler Ebene reichte der Stichkanal je zweimal bis in Schicht II, IV und V, einmal bis in Schicht VI. Subcortical ließ sich zweimal die Fascia dentata, einmal der Nucleus caudatus als Sitz der Elektrodenspitze identifizieren.
In rostro-caudaler Ebene lag bei acht Versuchen die Elektrode im Gebiet des Hippocampus, einmal rostral davon im Striatum, einmal caudal im Tectum.
Die in Tabelle 3 bereits zusammengestellten Werte des pO_2 bei Atmung von Luft veränderten sich während der Inhalation des Kfz-Abgases. In Gruppe I grundsätzlich in der Weise, daß nach einer Latenzzeit von 15 Minuten ein Anstieg des pO_2 über minimal 30 Minuten bis maximal 540 Minuten erfolgte, dem ein unterschiedlich langer Abfall des pO_2 folgte. Bei einigen Versuchen erstreckte sich das pO_2-

Maximum über eine längere Zeitspanne, so daß man in diesen Fällen besser von einem pO_2-Plateau spricht. Die Veränderung des pO_2 war sehr verschieden: Das Maximum des Anstiegs betrug 30 mm Hg, das Minimum 2 mm Hg, der Durchschnittswert 14 mm Hg.
Ebenso war das Ausmaß des pO_2-Abfalls verschieden stark: 62 mm Hg in Versuch 33, 2 mm Hg in Versuch 54, bei dem wir auch das Minimum des pO_2-Anstieges fanden. Der durchschnittliche Abfall des pO_2 lag bei 17 mm Hg. Aus diesem Wert wird deutlich, daß die Mehrzahl der pO_2-Endwerte unter denen der Anfangswerte lagen, zwei fielen auf den Ausgangswert zurück, die übrigen zwei blieben oberhalb. PO_2-Endwerte von 0 mm Hg entsprachen dem Tod des Versuchstieres oder entsprachen ca. 0,5 mm Hg, was wegen der zu geringen Empfindlichkeit der Meßelektrode nicht erfaßt werden konnte (48).

3.4.2. Histologische und Pathophysiologische Befunde bei der Messung in der weißen Substanz

Im Gegensatz zu Gruppe I sind in Gruppe II die Versuche zusammengefaßt, die den pO_2 in der weißen Substanz registrierten. Die genauere Bestimmung der Faserstrukturen ergab, daß die Elektrodenspitze sechsmal im Corpus callosum, zweimal im Alveus Hippocampi lokalisiert war.
Die verticale Schnittebene lag ebenso wie in Gruppe I im Gebiet des Hippocampus, lediglich in einem Versuch weiter caudal im Tectum.
Im Unterschied zu Gruppe I kam es nach Kfz-Exposition nicht zu einem Anstieg des pO_2, vielmehr setzte der pO_2-Abfall bereits nach 10 bis 15 Minuten ein. Diese unterschiedliche Reaktion des pO_2 auf die Inhalation der Kfz-Abgase stellt einen der Hauptbefunde dar, sie hat ihre Korrelation in histologischer Hinsicht in der unterschiedlichen Lokalisation in grauer bzw. weißer Substanz.

3.4.3. Verlaufsformen der pO_2-Kurven

Wie schon erwähnt, sind die pO_2-Werte bei Atmung von Luft von Versuch zu Versuch sehr unterschiedlich, die Variationsbreite der gemessenen pO_2-Werte in Gebieten, in denen Nervenzellen vorherrschen, ist größer als in Regionen mit überwiegendem Faseranteil. Die gleiche Beobachtung kann man machen, was den Verlauf des pO_2 angeht. Kurzfristige Schwankungen kommen häufiger vor in Versuchen, die einen Anstieg des pO_2 zeigen. Die über die gesamte Versuchsdauer ablaufenden Veränderungen des pO_2 sind in vielen Versuchen der Gruppe I wesentlich stärker. Einer Veränderung von 30 mm Hg in Versuch 19 und 49 während des Anstiegs, einem Abfall zwischen 8 und 35 mm Hg steht ein Abfall von 4 mm Hg in Versuch 30 und 41 gegenüber. Einem niedrigen Ausgangsniveau folgt ein geringer Abfall. Eine Ausnahme macht Versuch 44, der trotz Messung im Fasergebiet einen hohen pO_2-Ausgangswert zeigt und einen (93 b) starken Abfall des pO_2 aufweist.

3.4.4. Oszillationen der pO_2-Kurve

Oszillationen des pO_2 traten während der Inhalation in verschieden starkem Maß auf. Die stärksten Oszillationen zeigte Versuch 43 mit einer Amplitude von 14 mm Hg pro Minute. Sie hielten allerdings nur über eine Stunde an. Über die gesamte Versuchsdauer anhaltende kurzzeitige Schwankungen lassen sich einteilen in solche mit geringer Amplitude von 0,3 bis 1,5 mm Hg, die mit einer Frequenz von 10 pro 5 Minuten auftraten und solche, welche bei einer Amplitude von 3 bis 6 mm Hg nur einmal in 5 Minuten auftraten. PO_2-Messungen, die in Fasergebieten durchgeführt wurden, zeigten zum großen Teil keine oder nur geringe Schwankungen mit einer Amplitude von maximal 1 mm Hg. Interessant ist, daß die pO_2-Kurve in Versuch 44 auf einem

sehr hohen Niveau liegt und auch sehr starke Oszillationen zeigt.

3.4.5. Unterschiedliche Reaktionen des pO_2 auf die Kfz-Abgase

Unterschiede bestanden in Anstiegsdauer und -höhe, in Anstiegsgeschwindigkeit, im Ausmaß und in der Schnelligkeit des pO_2-Abfalls. In zwei Versuchen (43, 49), in denen in gleicher Area und Schicht gemessen wurde, kam es im ersten Fall zu einem Anstieg des pO_2 um 30 mm Hg, im anderen Fall um 4 mm Hg, der Abfall des pO_2 betrug 20 mm Hg bzw. 4 mm Hg. Das pO_2-Maximum war im ersten Versuch nach neun Stunden, im zweiten Versuch nach 2,5 Stunden erreicht. Daraus könnte man folgern, daß das Ausmaß des Anstiegs von der Länge der Begasung abhängt. Ein starker Anstieg ist jedoch nicht immer mit einer langen Kfz-Abgasinhalation verbunden. In einem Versuch erfolgt ein Anstieg von 30 mm Hg innerhalb von 150 Minuten, in einer Zeit, in der in einem anderen Versuch der pO_2 um nur 4 mm Hg angestiegen ist. Offensichtlich kann die pO_2-Veränderung immer nur als relatives Maß des Ausgangs- oder "Ruhe"-pO_2 der Meßstelle gewertet werden (93).
Gegenüber den oben genannten Versuchen bieten die Versuche, die in Fasergebieten den pO_2 registrierten, ein einheitliches Bild. 5 von 8 Versuchen fallen über 45 Minuten bis 155 Minuten um 4 bis 6 mm Hg ab. Bei Bezugnahme auf den Ausgangs-pO_2, der bei Versuch 44 auffallend hoch lag (s. 4.3.), entspricht hier die pO_2-Abnahme den übrigen Versuchen dieser Gruppe.
Zusammenfassend kann man sagen, daß die pO_2-Veränderungen unterschiedlicher Natur sind, selbst wenn in gleichen Kern- bzw. Faserstrukturen gemessen wurde. Besonders für die Messungen in der grauen Substanz gilt, daß keine einfache mathematische Beziehung zwischen Ausmaß und Schnelligkeit

der pO_2-Veränderungen und Kfz-Abgasexposition erkennbar war.

3.5. Kfz-Abgaskonzentration und Verhalten des pO_2 im Gehirn

Im folgenden soll auf die Frage eingegangen werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Konzentration der einzelnen Abgaskomponenten Kohlenmonoxid, Kohlenwasserstoffe und Stickoxide und der Art der Reaktion des pO_2 besteht. Vorangestellt seien die verwendeten Konzentrationen: Die Konzentrationen des Kohlenmonoxid bewegten sich zwischen 125 und 380 ppm, die der Kohlenwasserstoffe zwischen 15 und 81 ppm, die der Stickoxide zwischen 0,2 und 3 ppm.

Abgesehen von der CO-Konzentration ist zwischen den verschieden hohen Konzentrationen der Abgasbestandteile und der Reaktion des pO_2 während der Inhalation keine Beziehung zu erkennen. Dagegen ist bei hohen CO-Konzentrationen, d.h. Konzentrationen zwischen 280 - 380 ppm zu beobachten, daß der pO_2 von Anfang an deutlich abfällt. Einige Versuche mit relativ niedrigen CO-Konzentrationen von 180 ppm weisen erst nach einiger Zeit den Beginn der pO_2-Abnahme auf. Dabei tritt bei einigen dieser Versuche bei derselben CO-Konzentration zuerst ein Anstieg vor der pO_2-Abnahme auf. Einen anderen Verlauf weist Versuch 55 auf. Hier waren 290 ppm CO im Abgas enthalten. Trotz dieser hohen Konzentration stieg der pO_2 zunächst um 9 mm Hg an. Man kann also nicht sagen, daß hohe CO-Konzentrationen für einen gleich einsetzenden pO_2-Abfall die Voraussetzung sind bzw. einen Anstieg des pO_2 verhindern. Offensichtlich haben hier die anderen Abgasbestandteile eine wesentliche Bedeutung für das Verhalten des pO_2.
Die Konzentration des Summenwertes der Kohlenwasserstoffe und der Stickoxide zeigen sowohl bei Versuchen mit und

ohne Anstieg des pO_2 niedrige und hohe Werte. Eine Zuordnung zwischen pO_2-Verlauf und Abgaskonzentration läßt sich ohne analytische Aufgliederung der einzelnen Bestandteile nicht herstellen.

3.6. Puls- und Atemfrequenz während der Kfz-Abgasinhalation

3.6.1. Puls-, Atemfrequenz

Puls und Atmung wurden als zwei weitere physiologische Parameter parallel zum pO_2 des Gehirngewebes registriert, um einen gewissen Einblick in die Kreislaufsituation und die Größe des Gasaustausches zu gewinnen.
Die Höhe der Puls- und Atemfrequenz am Versuchsbeginn zeigte bei den einzelnen Versuchen recht große Unterschiede. Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 130 und 400 pro Minute, die Atemfrequenz zwischen 15 und 65 pro Minute.

Während der Gasexposition war das Verhalten von Puls und Atmung ebenfalls nicht einheitlich. In einigen Versuchen bleiben Puls und Atmung weitgehend konstant, in anderen Versuchen zeigte sich eine fallende oder steigende Tendenz.

3.6.2. Zusammenhang zwischen Puls und Atemfrequenz

Gleichsinnig synchronen Verlauf über die ganze Versuchsdauer zeigten die bereits beschriebenen Versuche ohne Kfz-Abgasinhalationen, während bei "Exposition" dieser Verlauf nur bei zwei von siebzehn Versuchen zu sehen war.
Häufiger dagegen kam es vor, daß sich Puls- und Atemfrequenz synchron gegensinnig verhielten. So stieg in vier Versuchen die Atemfrequenz etwa ab der Mitte des Versuchs an, während der Puls abfiel, bei zwei weiteren Versuchen

dagegen fiel gegen Ende die Atmung ab, während die Pulsfrequenz anstieg.
Kurzzeitig synchroner Verlauf kam bei einer großen Zahl der Versuche vor. In den meisten Fällen handelte es sich um gleichsinnige Veränderungen über einen Zeitraum von ca. 15 Minuten, die einmal bei der Puls-, beim anderen Mal bei der Atemfrequenz ein größeres Ausmaß erreichten.

3.7. Beschreibung einzelner Versuche anhand physiologischer und histologischer Befunde

Anhand von drei Versuchen sollen pathophysiologische und histologische Befunde ausführlicher dargestellt werden. Ausgewählt wurden Versuche, die charakteristische Reaktionsweisen während der Kfz-Abgasinhaltation zeigen, histologisch gesehen verschiedenen Hirnstrukturen angehören.

3.7.1. Versuch 43

Pathophysiologische Befunde

Nachdem sich der pO_2-Wert bei Atmung von Luft bei 18 mm Hg eingestellt hatte, kam es bereits nach wenigen Minuten Kfz-Abgasinhaltation zu einer Änderung des pO_2. Der Sauerstoffdruck stieg langsam innerhalb von zwei Stunden auf 19 mm Hg, sank für etwa 20 Minuten um 1,5 mm Hg, um anschließend erneut anzusteigen und in 20 Minuten das pO_2-Maximum von 22 mm Hg zu erreichen. Dem Anstieg folgte gleich an das pO_2-Maximum anschließend ein Abfall über 40 Minuten auf das Niveau, von dem der pO_2 zu Beginn der Gas-Exposition ausgegangen war. Auf diesem Niveau hielt sich der pO_2, abgesehen von einer geringen Schwankung nach oben über annähernd zwei Stunden bis Versuchsende.
Der Puls stieg in der ersten Stunde ebenso wie der pO_2 an, fiel dann in wenigen Minuten von der Frequenz von 300 pro

Minute auf 250 pro Minute, zeigte für 30 Minuten starke kurzfristige Schwankungen, die sich in den folgenden 30 Minuten in ihrer Amplitude erheblich verringerten, um anschließend wieder einer stabilen Pulsfrequenz Platz zu machen. Sie stieg dann in 150 Minuten auf den ursprünglichen Wert von 300 pro Minute.
Die beschriebene Frequenzunregelmäßigkeit, die den ansonsten ruhigen Verlauf des Pulses für eine Stunde unterbrach, wurde von einem Abfall der Atemfrequenz begleitet, die zur gleichen Zeit wie der Pulsfrequenzabfall einsetzte und mit einer Verringerung der Atemzüge von 15 pro Minute einherging. Zu einem Anstieg der Atemfrequenz kam es gleichzeitig mit Beruhigung der Pulsfrequenz. Die Atemfrequenz stieg in einer Stunde von 40 Atemzügen pro Minute auf 60 Atemzüge pro Minute. In den zwei Stunden bis Versuchsende kam es wieder zu einem Abfall auf den Ausgangswert.
Bei Puls und Atmung kann man über längere Strecken parallele Verlaufsformen feststellen, der pO_2 scheint weitgehend unabhängig von den beiden anderen Parametern. Man kann allenfalls eine zeitlich verzögerte Reaktion in dem kurzfristigen pO_2-Abfall erkennen.

Histologische Befunde

Versuch 43 gehört zu den Versuchen der Gruppe I, d.h. der pO_2 wurde während der Abgasinhalation im Cortex gemessen. Wie bei weiteren fünf Versuchen dieser Gruppe war die Elektrode in Area 17 eingestochen. Die Beschreibung dieser Area ist daher für eine Reihe von Versuchen zutreffend.
Die histologische Untersuchung ergab, daß die Elektrode in die linke Area 17 medial am Übergang zu Area 18 lokalisiert war, die Elektrodenspitze erreichte Schicht V der Hirnrinde. Schicht V zeigt die großen charakterlichen Pyramidenzellen, die in ziemlich großem Abstand zueinander liegen, Schicht II und III zeigen den Zelltyp der kleinen

Pyramidenzelle, Schicht IV und VI weisen kleine runde, granuläre Zellen auf.
Der histologische Befund von Versuch 43 stimmt mit den meisten anderen Versuchen überein. Als histologische Veränderungen finden sich in der nächsten Nachbarschaft des Stichkanals folgende Befunde:
Die großen Pyramidenzellen in Schicht V sind zum Teil in der Art verändert, daß ihre typische dreieckige Form mit apikalem Dendrit nicht mehr erhalten ist, die Zellkörper dunkler und etwas abgerundet sind, der apikale Dendrit manchmal geschwunden ist. Wie auf Abb. 8 gut zu erkennen ist, sind solche eben beschriebenen Zellen direkt neben unveränderten Pyramidenzellen zu finden, die Zahl der veränderten Zellen ist auf ein kleines Areal begrenzt. Die übrigen Zelltypen zeigen entlang des Stichkanals ähnliche Veränderungen im Sinne einer leichten Schrumpfung und einer stärkeren Anfärbbarkeit. Die vertikale Ebene, in der in Versuch 43 die Elektrode eingeschoben war, entspricht der Ebene II in Abb. 4, sie liegt also weit rostral.

3.7.2. Versuch 24

Pathophysiologische Befunde

Der Versuch 24 lief über eine Versuchsdauer von 170 Minuten, der pO_2 lag während der Atmung von Luft auf einem Niveau von 9 mm Hg. In den ersten 20 Minuten der Begasung blieb der pO_2 annähernd konstant, stieg dann in 12 Minuten um 3 mm Hg auf 12 mm Hg an, sank anschließend in kleinen Stufen über 70 Minuten auf einen Wert von 4 mm Hg ab, auf dem er sich für 65 Minuten bis Versuchsende konstant hielt. Versuch 24 gehört zu den Versuchen, die von einem niedrigen pO_2-Wert ausgehen und einen nur geringen und kurzen pO_2-Anstieg zeigen.

Histologische Befunde

Versuch 24 gehört zu den Versuchen, in denen die Elektrodenspitze subcortical lokalisiert war. Sie reichte bis in die rechte Fascia dentata, und zwar in ihren dorsomedialen Anteil. Diese Gehirnformation gehört zum entwicklungsgeschichtlich älteren Teil der Hirnrinde, zum Archipallium (44).
In ventromedialer Richtung fällt ein großes, mit Gelatine gefülltes Gefäß, auf (Abb. 11).
Die vertikale Ebene liegt auf der Höhe der Commissura posterior im caudalen Hippokampusgebiet (Abb. 4).

3.7.3. Versuch 30 (Abb. 7)

Pathophysiologische Befunde

Versuch 30 gehört nach Tabelle 3 zu den Versuchen der Gruppe II. Der pO_2 stieg während der Abgasinhalation nicht an, sondern fiel gleich von Anfang der Begasung an ab. Der pO_2 bei Atmung von Luft lag bei 7 mm Hg, im Vergleich zu den beiden oben beschriebenen Versuchen auf einem niedrigen Niveau. Während der Abgasinhalation fiel der pO_2 in 120 Minuten auf einen Wert von 3,5 mm Hg ab. Er änderte sich innerhalb der nächsten 120 Minuten um nur 0,2 mm Hg und lag bei Versuchsende nach 240 Minuten bei 3,3 mm Hg. Versuch 30 zeigt eine pO_2-Verlauf, wie er bei den meisten der in Gruppe II zusammengefaßten Versuche zu finden ist: Abfall des pO_2 innerhalb einer bestimmten Zeitspanne, weiterer Verlauf auf einem annähern konstanten pO_2-Niveau.

Während der pO_2 keine Oszillationen erkennen läßt, sind Puls- und Atemfrequenz, die über längere Strecken parallel laufen, relativ unruhig. So fällt der Puls von 400 pro Minute in den ersten 90 Minuten um 50 Pulsschläge, steigt dann wieder auf eine Frequenz von 370 pro Minute, um über die restlichen 135 Minuten wellenförmig auf eine

Frequenz von 285 pro Minute abzufallen. Auch die Atemfrequenz fällt in der ersten Hälfte des Versuchs und steigt dann wieder auf den Ausgangswert von 65 Atemzügen pro Minute.

Histologische Befunde (Abb. 12)

Die histologischen Befunde des Versuch 30 gleichen den meisten den in Gruppe II zusammengestellten Versuchen. Die Elektrodenspitze reichte bis in das Corpus callosum, in Fall von Versuch 30 bis in die oberen Faserschichten.
Das Corpus callosum stellt bei der Ratte eine Faserregion dar, die subcortical lokalisiert, im lateralen Teil der Hemisphäre 0,3 mm, am medialen Rand der Hemisphäre bis 0,5 mm dick ist. Im histologischen Präparat stellen sich bei Nissl-Färbung kleine runde bis länglich geformte, violett gefärbte Zellen dar, die im Vergleich zu den Zellen der Rinde wesentlich kleiner sind. Sie liegen kettenförmig aneinandergereiht zwischen den Faserbündeln. Vier bis fünf solcher Zellreihen, abwechselnd mit Faserschichten, liegen im Querschnitt übereinander.
Die violett gefärbten Zellen stellen überwiegend Oligodendrozyten dar, die den vorherrschenden Zelltypen im Corpus callosum repräsentieren (58).
Im Vergleich zu den Veränderungen histologischer Art, wie sie in der Umgebung des Stichkanals in der grauen Substanz auftreten, scheint die Elektrodenspitze im Corpus callosum kaum Veränderungen hervorgerufen zu haben. Zellveränderungen wie oben beschrieben sind hier nur in sehr geringem Ausmaß zu finden.

4. Diskussion

In verschiedenen Hirnstrukturen wurde der Sauerstoffpartialdruck mit einer selbst hergestellten Mikroelektrode gemessen: in den Rindenschichten II-VI, im Hippocampus, Thalamus, Nucleus caudatus, im Corpus callosum und im Alveus hippocampi. Die registrierten Sauerstoffdruckwerte schwankten zwischen 1 und 65 mm Hg. Die statistischen Mittelwerte lagen in der grauen Substanz bei 25 mm Hg, in der weißen Substanz bei 12 mm Hg.
Unterschiede zwischen der grauen und weißen Substanz zeigten sich im besonderen bei der Reaktion auf die Kraftfahrzeugabgasinhalation. Während in der grauen Substanz mit einer gewissen Latenz nach einem Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes unterschiedlicher Größe ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes erfolgte, reagierte der Sauerstoffpartialdruck in der weißen Substanz in der Mehrzahl der Versuche relativ prompt nach der Exposition gegenüber dem Kraftfahrzeugabgas mit einer Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes. Unterschiede in den Abgaskonzentrationen, beziehungsweise in ihrer chemischen Zusammensetzung lassen sich für dieses unterschiedliche Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe nicht allein verantwortlich machen. Das Ausmaß des Sauerstoffanstiegs und -abfalls innerhalb der beiden Gewebetypen zeigt eine Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck vor der Kfz-Abgasexposition.
Die Größen Puls- und Atemfrequenz boten in ihrem Verhalten kein einheitliches Bild. Häufig zeigten beide Parameter während der Abgasinhalation paralleles Verhalten, das sich in den meisten Fällen über einen begrenzten Zeitraum von ca. 15 Minuten, in einigen Versuchen auch über die gesamte Versuchsdauer erstreckte. Ein den Änderungen der Puls- und Atemfrequenz direkt folgender Sauerstoffpartialdruck kam in nur wenigen Fällen vor, in der Regel war eine einfache mathematische Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdrucks von Puls- und Atemfrequenz nicht zu erkennen.

4.1. Zur Versuchsdurchführung

4.1.1. Wirkung und Nebenwirkungen der Narkose

Das von uns verwendete Injektionsnarkotikum Pentabarbitalnatrium (Nembutal) gehört zur Gruppe der Barbiturate, die wegen ihres schnellen Wirkungseintritts zur Einleitung der Narkose gut geeignet sind (45). Nembutal besitzt zwar eine längere Wirkungsdauer als die ihm verwandten Narkotika, trotzdem war es bei einer Reihe von Versuchen notwendig wegen der Gefahr eines postnarkotischen Exzitationszustandes während des Versuches ein bis zweimal nachzuinjizieren.

Allen Injektionsnarkotika gemeinsam ist ihre geringe Steuerbarkeit. Die bei den Barbituraten auftretenden Nebenwirkungen wie die negativ inotrope Wirkung am Herzen machen eine vorsichtige Dosierung notwendig.
Einige Vorgänge des Narkoseeffektes der Barbiturate konnte auf die Besonderheit ihres Öl/Wasserverteilungskoeffizienten (45), der Tendenz zur Chlatratbildung und eine "Entkoppelung" der oxidativen Phosphorylierung durch eine Steigerung der Ca^{++}-Bindung an Phosphlipide zurückgeführt werden.
Daneben tritt eine mäßige Minderung der Mikrozirkulation ein (45). Demzufolge erscheinen die zahlreich beschriebenen Wirkungen auf die Durchblutung und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns verständlich. In vielen Untersuchungen wird festgestellt, daß es zu einem Abfall der Durchblutung und zu einer Verminderung des Sauerstoffverbrauchs kommt (54, 40, 20).
Interessant erscheint weiterhin die Beobachtung, daß Gehirnregionen, die im Wachzustand eine hohe Durchblutungsrate haben, in Narkose eine besonders starke Erniedrigung der Durchblutung zeigen. Im sensorischen Cortex, der beim Tier Durchblutungswerte von 138 ml/100 g/min. aufweist (54), sinkt der Blutfluß um 50%, in der weißen Substanz, in der ebenfalls im Tierversuch Durchblutungswerte um

23 ml/100 g/min. gemessen wurden, beträgt die Abnahme der Gehirndurchblutung nur 10% (40). Auch innerhalb der grauen Substanz gleichen sich nach Untersuchungen von Kety die Durchblutungswerte einander an (40). Daraus läßt sich folgern, daß es zu einer Annäherung der Durchblutungswerte der unterschiedlichen Hirnregionen auf Grund der Narkose kommt. Ein Abfall des Sauerstoffverbrauchs von 10 ml auf 5 ml unter Barbituratnarkose fanden Kety und Schadé in Versuchen an Hunden. Das Verschwinden von kurzfristigen Durchblutungsschwankungen, Druchblutungsveränderungen in mehr kontinuierlichem Verlauf sind nach Untersuchungen von Leathermann ebenfalls Folgen der Narkose (48). Freeman stellte fest, daß auch unter Barbituratnarkose der wesentliche Faktor der Gehirndurchblutung, die Autoregulation aufrechterhalten wird (19).
Diese bei tiefer Pentobarbitalnarkose auftretenden Begleitphänomene finden sich in sehr schwacher Form bei der oberflächlichen Narkose der eigenen Versuchsreihe. Diese Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks an der Meßstelle haben im Bereich der grauen Substanz nur eine geringe Amplitude, während sie im Corpus callosum nicht meßbar sind, bzw. fehlen. Diese Beobachtung sowie die Feststellung, daß die Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks zunehmen, wenn das Versuchstier wach wird, stimmen mit den Befunden Leathermanns bezüglich der Durchblutungsveränderungen überein. Eine Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks bei Einleitung der Narkose ließ sich in unserer Versuchsanordnung nicht registrieren, da das Versuchstier bei Beginn der Sauerstoffdruckmessung nahezu eine Stunde im Narkosezustand war. Den umgekehrten Vorgang, den Anstieg des Sauerstoffdrucks in Folge einer Abnahme der Narkosetiefe konnten wir in einigen Versuchen beobachten. Er betrug 1-2 mm Hg. In anderen Versuchen war das Aufwachen des Versuchstieres an Bewegung zu erkennen und von einer Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks um ebenfalls 1-2 mm Hg begleitet.

In den eigenen Untersuchungen wurde die Barbituratsdosierung so gewählt, daß nach der durch Lokalanästhesie analgetisch unterstützten Elektrodeneinführung nur mehr eine sehr flache Narkose ohne wesentliche Relaxierung der Muskulatur bestand. Somit waren die in der Literatur bei tiefer Narkose gemessenen Veränderungen der Durchblutung und des Stoffwechsels des Hirngewebes nur in schwach ausgeprägter Form vorhanden. Darüberhinaus führten wir Versuche ohne Kfz-Gasexposition zur Gewinnung von "Basiswerten" aus. Auf Grund dieser Versuche und der einheitlichen Tierpopulation sowie der exakten Barbituratdosierung ist außerdem die Annahme gerechtfertigt, daß eventuelle Sauerstoffdruckveränderungen durch das Narkosemittel in allen Versuchen gleichermaßen wirksam sind, wodurch einheitliche Bedingungen für die Versuche ohne ebenso wie mit Kraftfahrzeugabgasinhalation gegeben sind.

4.1.2. Messung mit der Pt-Mikroelektrode

Die von uns verwendete Pt-Mikroelektrode mißt den Sauerstoffpartialdruck in einem Teil des Versorgungsbereiches einer Kapillare (53). Dadurch bietet sich die Möglichkeit, den Sauerstoffpartialdruck sehr kleiner Areale zu bestimmen, sehr unterschiedliche Sauerstoffdruckwerte, die auf kleinstem Raum nebeneinander vorkommen (54) zu registrieren. Einerseits liefert dies sehr detaillierte Inforamtionen über punktförmige Sauerstoffdruckverhältnisse, andererseits macht ein mit einer Mikroelektrode gemessener Wert keine Aussage über eine größere Hirnregion. Prinzipiell erfassen Mikroinstrumente von geringerem Durchmesser als 200 µm keine integrierenden Werte (38), die Meßwerte sind stark abhängig von der Lokalisation der Elektrode, z.B. der Nähe eines venösen oder arteriellen Kapillarschenkels (50). Es ist daher notwendig, zahlreiche Messungen in einem Bezirk vorzunehmen, um die

Zahl der Variablen möglichst gering zu halten und zu einer statistisch verwertbaren Aussage zu kommen. Darüberhinaus muß man bei der Verwendung einer Stichelektrode die Traumatisierung des Gewebes in Kauf nehmen (54), auch kann die mechanische Reizung eines Gefäßes zu einem örtlichen Gefäßspasmus führen (98). Bei dem geringen Durchmesser der verwendeten Elektrode fallen diese Nachteile jedoch wenig ins Gewicht (53). Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang eine Aussage von Aukland, der feststellte, daß Sauerstoffdruckmessungen auch dann möglich sind, wenn die Elektodenspitze von einer Zone devitalisierten Gewebes umgeben ist. Der Sauerstoffdruck entspricht dann dem der Umgebung, das devitalisierte Gewebe stellt eine Diffusionsstrecke dar, die der Elektrodenmembran vergleichbar ist (1). Es modifiziert die Sauerstoffdruckmessung insofern, als die Registrierung von Veränderungen des Sauerstoffdrucks lediglich zeitlich verzögert wird (1).

4.1.3. Wahl des Versuchstieres:

Unsere Untersuchungen führten wir an Wistar-Ratten durch. Für Ihre Verwendung als Versuchstiere spricht, daß eine große Zahl von Untersuchungen an Ratten durchgeführt wurde, die zahlreiche Informationen über Morphologie und Physiologie dieser Spezies liefern und Vergleichsmöglichkeiten mit den eigenen Befunden ermöglichen. Psychointellektuelle Untersuchungen, unter anderem auch unter dem Einfluß von Kohlenmonoxid, zeigten immer wieder den hohen intellektuellen und psychophysischen Status dieser Spezies (93).
Das Gehirn der Ratte wurde von Krieg (44) und Gurdjian (28, 29) morphologisch und histologisch eingehend untersucht. Krieg erstellte eine Hirnrindenkarte, die die Gehirnoberfläche in zytoarchitektonisch verschiedene

Areae unterteilt, er untersuchte weiterhin den Schichtaufbau der Großhirnrinde in den verschiedenen Areae. Er stellte fest, daß die Ratte, welche relativ niedrig in der Säugetierreihe steht, fast alle corticalen Areae hat, die auch das menschliche Gehirn aufweist und daß der Cortex bereits einen hohen Differenzierungsgrad erreicht hat (44). Mikroskopisch lokalisierend stellen die Größenverhältnisse des Rattenhirns einen Nachteil dar. Die durchschnittliche Gesamtlänge des Gehirns beträgt 2 cm, die Rindendicke 1-1,5 mm. Es ist aus diesem Grund schwierig, eine Elektrode exakt in eine bestimmte Hirnstruktur zu implantieren.

4.1.4. Fixation durch Perfusion

Die Perfusionsfixation wurde gewählt, um durch einen schnellen Austausch des Blutes durch einen fixierenden Blutersatz das Hirngewebe in ein bis zwei Minuten anzufixieren. Dadurch gelingt eine sehr gute Darstellung von Nervenzellen, Faserstrukturen und Gefäßen, die artefizielle Entstehung von perivaskulären Räumen wird vermieden. Ein weiterer Vorteil der Perfusionsfixation ist die Härtung des Gewebes in situ, die das Herauspräparieren des Organs erleichtert (62). Durch ungenügende Perfusion oder zu frühe Entnahme des Organs mit Druckausübung auf das Gewebe können hyperchromatische Zellen mit geschrumpftem, verdichtetem Zytoplasma entstehen (82). Diese Veränderungen entstehen ebenfalls durch mechanische Verletzung des Gewebes (82). Es ist anzunehmen, daß die oben beschriebenen Veränderungen, die wir auch in den eigenen Präparaten gefunden haben, nicht nur auf mechanische Verletzung, sondern teils auf ungenügende Fixation oder zu frühe Entnahme des Gehirns zurückzuführen sind oder auf Altersveränderungen des Gehirns (3 Jahre alte Tiere).

4.1.5. Färbemethoden

Die fixierten Gewebeabschnitte wurden nach der Hämatoxilin-Eosin und Nissl-Methode angefärbt. Die Nissl-Färbung erwies sich als vorteilhafter, da mit dieser Methode nur das Ergastoplasma der Nervenzellen selektiv angefärbt wird (70), und es dadurch möglich ist, Zellveränderungen und den Stichkanal in den hellen nicht gefärbten Strukturen leichter zu erkennen als dies in den HE-Präparaten der Fall ist.

4.1.6. Histologische Veränderungen

Ob es zu einer Zellschädigung während der Kraftfahrzeugabgasinhalation kommt, hängt von der Art der Gaseinwirkung, von der im Organismus erreichten Konzentration und der Tierspezies ab. So sagt Scholz, daß bei allmählich eintretendem und unvollständigem Sauerstoffmangel, wie dies bei der Umwandlung von Oxy-Hb in CO-Hb unter der Einwirkung niedriger CO-Konzentrationen der Fall ist, die Randbedingungen für eine Zellschädigung sehr groß werden, d.h. größerer Sauerstoffmangel ohne morphologische Veränderungen toleriert wird als bei akut eintretendem Sauerstoffmangel. Weiterhin stellt Scholz fest, daß die vornehmlich verwendeten Laboratoriumstiere, zu denen wohl auch Ratten zu rechnen sind, gegen Sauerstoffmangel weniger empfindlich sind als der Mensch (75). Nach Untersuchungen von Colmant(13) an Ratten treten bei einseitiger Unterbindung der Carotis und Exposition mit 750 ppm Kohlenmonoxid umschriebene Hirnschäden auf, vor allem im Striatum und Ammonshorn, bei vier- bis sechsstündiger Begasung mit 400 - 600 ppm konnten dagegen keine Schädigungen der Hirnsubstanz festgestellt werden. Bei Langzeitversuchen an Ratten über mehrere Monate wurden bei Kohlenmonoxid-Hb-Werten von 10-20 % keine statistisch

sicheren histopathologischen Veränderungen berichtet. Andererseits konnte Zorn (95) nachweisen, daß bei histochemischen Enzymfärbungen die Beurteilung einer unschädlichen Grenze ebenfalls sehr schwierig ist und daß bei intermittierender Langzeitexposition ein Trend zu erkennen ist, nachdem möglicherweise auch bei 15% CO-Hb über die Dauer von einer Stunde schon Schädigungen an Zellen in der grauen Substanz auftreten können. Die in dieser Arbeit verwendeten Kohlenmonoxidkonzentrationen lagen zwischen 120 und 380 ppm, die Expositionsdauer zwischen drei und acht Stunden. Die im histologischen Befund berichteten Zellveränderungen dürfte nach den Untersuchungen von Zorn (95, 96) nicht, bzw. nicht überwiegend der Wirkung des Kohlenmonoxid zugeordnet werden.

4.2. Sauerstoffpartialdruck bei Atmung und Raumluft

4.2.1. Sauerstoffdruckverhältnisse im Gewebe

Die bei Atmung von Luft gemessenen Sauerstoffdruckwerte in verschiedenen Hirnbezirken zeigten trotz Narkose ein breites Spektrum, das von 1 bis 65 mm Hg reichte. Ca. 50% der Werte lagen zwischen 1 bis 15 mm Hg und ca. 30% über 30 mm Hg. Der Sauerstoffdruckwert in Area 17, Schicht IV, betrug einmal 1 mm Hg, bei einer anderen Messung 42 mm Hg. Dies bestätigt, daß hohe und niedrige Sauerstoffdruckwerte dicht nebeneinander vorkommen (54). Abzulesen ist die große Variabilität in Abbildung 8, in der in Einstichtiefen zwischen 0 bis 1,5 mm Sauerstoffdruckwerte zwischen 2 und 47 mm Hg wiedergegeben sind. Lübbers hat am Meerschweinchen mit einer Pt-Stichelektrode die Sauerstoffdruckverteilung der Großhirnrinde gemessen (54). Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt. Die von Lübbers gemessenen Sauerstoffdruckwerte schwanken zwischen 2 und 82 mm Hg auf einer Distanz von

0 bis 2,5 mm von der Großhirnoberfläche aus gemessen. Das von ihm aufgestellte Sauerstoffdruckhistogramm des Rattenhirns zeigt einen Schwerpunkt zwischen 11 und 25 mm Hg (54). In unseren Messungen am Rattenhirn war eine - wegen des Fehlers der kleinen Zahl statistisch nicht belegte Häufung der Sauerstoffdruckwerte zwischen 5 und 10 mm Hg festzustellen.
Lübbers versteht Sauerstoffdruckhistogramm, die mit der Pt-Elektrode gemessene Sauerstoffdruckverteilung als Ausdruck des Sauerstoffdruckfeldes, welches sich durch Sauerstoffdiffusion im Gewebe ausbildet. Man kann seiner Meinung nach nicht von dem Sauerstoffpartialdruck des Gewebes sprechen, denn es gibt im Gewebe immer mehrere Sauerstoffdruckwerte nebeneinander. Hohe Werte entsprechen dem arteriellen, tiefe liegen deutlich unter dem venösen Sauerstoffdruck.
Die eigenen Ergebnisse, die hohe und niedrige Sauerstoffdruckwerte in gleichen Rindenschichten wiedergeben, lassen sich gut in der dargelegten Interpretation von Lübbers verstehen.

4.2.2. Der kritische Sauerstoffpartialdruck im Gehirngewebe

Wenn Sauerstoffdruckwerte um 1 mm Hg als physiologisch anzusehen sind, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus, der die Aufrechterhaltung der Gewebsatmung ermöglicht. Unter Normalbedingungen beträgt der Sauerstoffdruck am Anfang einer Hirnkapillare beim Menschen 60 mm Hg, er fällt bis zum Kapillarende auf 20 mm Hg ab (18). Der Abfall des Sauerstoffdrucks im Gewebe ist abhängig von der Sauerstoffspannung im arteriellen Blut, von der Größe der Gewebsatmung, vom Diffusionskoeffizienten des Sauerstoffs sowie vom Abstand, Anordnung und Länge der Kapillaren (53, 50, 40). In der zuerst von Krogh ent-

wickelten Vorstellung des Gewebszylinders wird das Gewebe in Bezirke unterteilt, die von zentral verlaufenden Kapillaren versorgt werden, in denen es senkrecht zu ihrem Verlauf zum Abfall des Sauerstoffpartialdrucks kommt. Die Kapillaren sind parallel angeordnet und werden gleichgerichtet durchströmt. Ein von Grunewald weiterentwickeltes Modell geht von einer asymmetrischen Kapillaranordnung aus, die einen kegelförmigen Gewebebezirk durchströmen, der seine Basis am Kapillaranfang hat. Auf diese Weise wird nach theoretischen Überlegungen die hypoxische Zone, die im Kroghschen Zylinder zwischen den Kapillaren auftritt, vermieden (54, 53). Die Kapillaranordnung gewährleistet unter physiologischen Normalbedingungen einen Sauerstoffpartialdruck der für die Funktion der Atmungsfermente ausreichend ist. Die Frage welcher pO_2 der kritische mitochondriale pO_2 ist, findet in der Literatur eine unterschiedliche Beantwortung. So wurden bei Direktmessungen im Gewebe (50) Werte von 0,5 - 12 Torr als "kritisch" bezeichnet. Nach Lübbers (55) scheint ein gewisser Anpassungsmechanismus an niedere pO_2-Werte bei den Cytochromen vorzuliegen. Danach gibt Leninger-Follert (50) den kritischen pO_2 mit 0,05, Lübbers mit 0,04 Torr (55) an. Damit dieser Wert aufrechterhalten werden kann, darf der venöse pO_2 nicht unter 18 Torr absinken. Unter diesem Wert ist es nicht mehr möglich, die längsten Diffusionsstrecken von der Kapillare ins Gewebe zu überwinden (55). Da sich das Gehirngewebe versorgende dreidimensionale Kapillarnetz durch Schließen und Öffnen einzelner Kapillaren funktionell wesentlich verändern kann, ändert sich ständig die O_2-Versorgung (50). Diese funktionellen Schwankungen, die der sich ändernden Aktivität einzelner Nervenzellen entsprechen, verschwinden im Narkosezustand weitgehend. Nach Untersuchungen einiger Autoren ist das Gehirn trotz seines hohen O_2-Verbrauchs von 25% des Gesamt-O_2-Verbrauchs (18) im Vergleich zum Herzen gering kapillarisiert (66, 20). Der von einer Kapillare zu ver-

sorgende Gewebezylinder beträgt durchschnittlich 30 µm beim Menschen, 25 µm bei der Ratte (33).
Thews kommt in seinen Untersuchungen an der grauen Substanz des Menschen zu dem Schluß, daß unter Normalbedingungen der ins Gewebe diffundierende O_2 gerade ausreicht, um alle Zellen ausreichend zu versorgen (84), andere Autoren vertreten die Meinung, daß unter Normalbedingungen eine O_2-Versorgung im Überschuß erfolgt, die Gewebsatmung weitgehend unabhängig vom lokalen pO_2 ist, da die Konzentrationen der Atmungsfermente im Verhältnis zur Atmungskapazität überdimensioniert sei (53). Bei diesen Überlegungen muß man berücksichtigen, daß die O_2-Versorgung in verschiedenen Hirnregionen sehr unterschiedlich ist (8). Außerdem besteht die Möglichkeit, daß die O_2-Verbrauchsgröße der einzelnen Nervenzellen, die notwendige O_2-Konzentration zur Vollsättigung der Atmungsfermente unterschiedlich ist (18).

4.2.3. Beurteilung der in den eigenen Versuchen bei Atmung von Luft gemessenen pO_2-Werte

Beurteilt man die in den eigenen Versuchen gemessenen pO_2-Werte bei Atmung von Luft, kann man feststellen, daß in den gemessenen Bezirken ein pO_2 herrscht, der entsprechend dem als notwendig erachteten kritischen pO_2 eine ausreichende Sättigung der Atmungsenzyme gewährleistet.

4.2.4. PO_2-Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz

Die meisten in der grauen Substanz gemessenen pO_2-Werte liegen in einem hohen Bereich. Eine im allgemeinen niedrige O_2-Spannung findet man an der Elektrodenspitze im Bereich der weißen Substanz. In den zu ihr gehörigen

Strukturen gilt die Aussage, daß niedrige und hohe Werte nebeneinander vorkommen, nur mit Einschränkung, es besteht im Gegensatz zum Cortex eine größere Einheitlichkeit der pO_2-Werte. An diese Befunde schließt sich die Frage an, ob die weiße Substanz eine weniger gute O_2-Versorgung hat, die schneller als in der grauen Substanz zum O_2-Mangel führen kann. Eine Antwort geben die Untersuchungen über den O_2-Verbrauch von grauer und weißer Substanz.

Der O_2-Verbrauch des Gesamtgehirns beim Menschen in Ruhe beträgt ca. 3,3 ml/100 g/min (54), bei der Ratte 2,7 ml/100 g/min (24). Der durchschnittliche O_2-Verbrauch des menschlichen Cortex liegt jedoch bei 8 bis 12 ml/100 g/min (54). Bei in vitro-Messungen verbraucht die graue Substanz 5 ml O_2/100 g/min, die weiße Substanz nur 1 ml/100 g/min (20).

Wie bereits in 2.3. dargestellt, dient der ins Gewebe diffundierende O_2 für die aerobe Glykolvse mittels der Atmungsfermente. Den Unterschied des O_2-Verbrauchs in grauer und weißer Substanz kann daher durch einen Unterschied in der Konzentration und/oder Aktivität der Atmungsenzyme bedingt sein. Während Hyden und Pigon an isolierten Oligodendrozyten - also an Gliazellen, die in großer Zahl im Corpus callosum vorkommen (59) - eine doppelt so hohe Aktivität der Cytochromoxidase wie in Nervenzellen fanden (85), sind mehrere andere Untersucher zu gegenteiligen Ergebnissen gekommen. Hess (31) stellt fest, daß sich die Cytochromoxidase hauptsächlich in Nervenzellen findet. Dabei stützt er sich auf Untersuchungen von Pope an Ratte und Mensch. Die Cytochromoxidase-Aktivität beträgt nach diesen Angaben 12,9 µl O_2/mg in der grauen Substanz, in der weißen Substanz 2,7 µl C_2/mg Trockengewicht (31). Obwohl die nichtneuronalen Zellen mit 75% der Gesamtzahl der Gehirnzellen den größten Teil ausmachen, liegt ihr Anteil am O_2-Verbrauch nach Elliot und Heller bei Katze und Hund bei nur 15%, beim Menschen bei ca. 30% (31). Lübbers be-

tont zwar, daß sowohl graue wie weiße Substanz gut mit respiratorischen Enzymen versorgt seien, sagt aber ebenfalls, daß die Aktivität der Cytochromoxidase im Cerebrum und Cerebellum die höchste, im Corpus callosum die niedrigsten Werte zeige (54).
Weitere Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz bestehen in der Größe der Durchblutung und der Kapillarisierung. Nach Erdmann liegt die Gehirndurchblutung beim Menschen in der grauen Substanz zwischen 80 bis 140 ml/100 g/min, in der weißen Substanz bei 20 ml/100 g/min (18). Der mittlere Kapillarabstand beträgt 40 µm bzw. 120 µm (33, 51).
Wie man sieht, bestehen zahlreiche Unterschiede zwischen Kern- und Fasergebieten. Es erscheint naheliegend, sie als Erklärung anzusehen für die zwischen den beiden Hirnstrukturen bestehenden Unterschiede, d.h. für die vorwiegend hohen pO_2-Werte in der grauen Substanz und für die niedrigen pO_2-Werte in der weißen Substanz.
Für die Verschiedenheit der in der grauen Substanz registrierten pO_2-Verlaufskurven sind dieselben Unterschiede maßgeblich, die als Unterscheidungsmerkmale zwischen grauer und weißer Substanz genannt wurden. Von Kerngebiet zu Kerngebiet, auch innerhalb der Hirnrinde sind Unterschiede im O_2-Verbrauch, der Durchblutung und Kapillardichte und anderen morphologischen Merkmalen vorhanden (5, 14, 15).

4.3. Das Verhalten des pO_2 während der Kfz-Abgasinhalation

Die während der Kfz-Abgasinhalation eintretenden Veränderungen des pO_2 bestehen bei einem Teil der Versuche in einem Anstieg mit anschließendem Abfall, bei einem anderen Teil in einem gleich einsetzenden Abfall des pO_2. Da sich in den Leerversuchen keine derartigen Änderungen des

pO_2 zeigen, muß man annehmen, daß steigender und fallender pO_2 eine Reaktion auf die Abgasinhalation darstellt.

4.3.1. Bedeutung der Autoregulation der Gehirndurchblutung und ihre Aufhebung durch Traumatisierung

Die Autoregulation der Durchblutung des Gehirns hält innerhalb eines arteriellen mittleren Blutdrucks von 70-150 Torr die Blutversorgung konstant. Die Regulation wird überwiegend von Parametern wie CO_2-Konzentration und Bicarbonat im Blut bestimmt (54).
Zur Aufhebung der Autoregulation kommt es nach traumatischer Schädigung des Gehirns (54). In Versuchen, in denen durch momentane Druckausübung auf die Schädeldecke das Gehirn stark komprimiert wurde, zeigte sich im Gebiet der Traumatisierung eine dem Blutdruck des Systemkreislaufs passiv folgende Erhöhung der Gehirndurchblutung (69). Dieser Verlust der Autoregulation ließ sich sowohl in grauer wie in weißer Substanz beobachten. Die Traumatisierung, die in unseren Versuchen durch das Einschieben der Elektrode hervorgerufen wurde, stellt sicher keine Schädigung dar, die mit der im oben genannten Versuch in ihrem Schweregrad vergleichbar ist. Trotzdem soll der auf physiologische Parameter mögliche Einfluß der Verletzung nicht außer Betracht bleiben.
Wäre es in unseren Versuchen auf Grund der mechanischen Schädigung durch die Elektrode zu einer Aufhebung der Autoregulation und damit bei steigendem Blutdruck zur Durchblutungssteigerung mit pO_2-Erhöhung gekommen, so wäre zu erwarten, daß dies bei Messungen in grauer wie in weißer Substanz auftritt. Dies entspricht nicht unseren Befunden.
Nach unseren Untersuchungen (38, 73) verursacht die Einführung von Mikroinstrumenten traumatische Veränderungen, die die Zirkulation beeinflussen und zu niedrigen regio-

nalen Durchblutungswerten und niedrigem pO_2 führen. Daraus folgt, daß eine relativ starke Verletzung durch die Elektrode zu einem Absinken des pO_2 führen müßte.
Gegen eine Hirngewebeschädigung mit Einschränkung des Hirnstoffwechsels sprechen mehrere Fakten:
a) der geringe Durchmesser von 1 bis 3 µm der verwendeten Mikroelektrode
b) das Fehlen einer Relation von pO_2-Abfall und histologisch nachgewiesener Zellveränderung. Stellt man unsere histologischen Präparate der Versuche mit pO_2-Anstieg den Versuchen mit pO_2-Abfall gegenüber, läßt sich keine Zuordnung von relativ stark veränderten Gewebestrukturen und pO_2-Abfall in Folge Störung der Mirkozirkulation oder pO_2-Anstieg als Folge der fehlenden Autoregulation aufstellen. Zellveränderungen mit geringen und stärkeren Ausmaßes kommen bei Versuchen mit und ohne Anstieg des pO_2 vor.
c) Die histologisch nachweisbaren Veränderungen sind größtenteils sehr gering. Die histologischen Veränderungen der Hirnpräparate sind in Tab. 7 zusammengefaßt. Von den auf histologische Veränderungen untersuchten 21 Gehirnen zeigen 5 Gehirne stärkere, die übrigen 16 geringe oder keine Schädigung.

4.3.2. Parameter, die die Durchblutung und den pO_2 des Gehirns bei Kfz-Gasinhalation beeinflussen können

Einem Anstieg des pO_2 im Gewebe können verschiedenartige Ursachen zugrunde liegen. Zunächst kann man annehmen, daß eine steigende O_2-Konzentration durch einen vermehrten O_2-Antransport zustande kommt. Setzt man eine intakte Autoregulation voraus, muß man die dem Gehirn eigenen Mechanismen der Durchblutungs- und O_2-Regulation, die zu einem Anstieg bzw. Abfall des pO_2 führen können, in den

Vordergrund der Betrachtung stellen.

4.3.2.1. Einfluß von pH-Wert und Stoffwechselmetaboliten auf die O_2-Versorgung des Gehirns

Wie von vielen Untersuchern festgestellt wird, erfolgt die Regulation der Gehirndurchblutung in der Hauptsache über chemische Substanzen, die ihren Einfluß teils direkt, teils indirekt geltend machen (54, 5).
Fallen im Gewebe durch erhöhte Aktivität oder Hypoxie vermehrt Laktat an, sinkt als Folge davon der pH-Wert.
Die Höhe des extrazellulären pH- nach einigen Untersuchungen auch die des intrazellulären pH (54) - ist gekoppelt mit dem Gefäßwiderstand. Absinken des pH ist verbunden mit einer Dilitation der Gefäße (6,7). Darüberhinaus sprechen einige Befunde für eine direkte Beeinflussung der Gefäße durch CO_2 (54).
Neben CO_2 führen andere chemische Substanzen, meist oxidierte Kohlenwasserstoffe, wie Äther durch Erweiterung von Gefäßen zur Hyperämie (61).
Es erscheint möglich, daß einige von den im Kfz-Abgas enthaltenen Stoffe auf diese Weise zu einer Erhöhung der Mikrozirkulation u.a. auch im Hirngewebe führen. Zu einer indirekten Erniedrigung des Blut-pH könnten Reizgase wie das im Kfz-Abgas enthaltene Ammoniak und NO_2 durch Vergrößerung der alveoloarteriellen O_2-Spannungsdifferenz und Erhöhung des Atemwiderstandes (97) führen.
Die Blausäure, welche bei einem häufig gefahrenen Auto in Konzentrationen bis zu 50 ppm im Gesamtabgas gemessen wurde (27), führt in niedriger Dosierung zu einer Verminderung des Zellstoffwechsels mit Abnahme der CO_2-Produktion. Die im Abgas-Luftgemisch unserer Versuche mögliche HCN-Konzentration reicht jedoch für diese Blockade des Cytochrom nicht aus.

4.3.2.2. Bedeutung des Gefäßwiderstands für Durchblutungs- und pO_2-Änderungen

Einen zentralen Angriffspunkt für eine Steigerung der Durchblutung und des pO_2 stellt der Gefäßwiderstand dar. Indirekt ist er beeinflußbar über den pH, wie oben beschrieben. Chemische Substanzen können aber auch direkt an der Gefäßwand angreifen und zu einer Widerstandsabnahme führen. Zu der Frage, ob im Kfz-Abgas chemische Substanzen enthalten sind, die eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand haben, sei eine Untersuchung von Laszt angeführt (47). Er ließ Katzen und Kaninchen Kfz-Abgase inhalieren und registrierte gleichzeitig Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz und die Gehirndurchblutung, letztere über Messung an der Carotis. Dabei kam es bei Katzen nach achtminütiger Inhalation des 1:10 verdünnten Abgases bei konstanter Puls- und Atemfrequenz, unverändertem EKG, systolisch konstantem, diastolisch gefallenem Blutdruckwert zu einer Mehrdurchblutung des Gehirns von 18 ml/min. Die Mehrdurchblutung setzte unabhängig davon, ob der Blutdruck stieg oder fiel, nach 10 bis 180 Sekunden ein. Diese im Vergleich zu den eigenen Versuchen schnelle Reaktion dürfte auf die relativ hohe Abgaskonzentration zurückzuführen sein. Die CO-Konzentration betrug 7,5%, das ist eine 300-fache höhere Konzentration als in unseren Versuchen und damit lagen auch die übrigen Abgaskomponenten ebenfalls in höherer Konzentration.
Die Ursache für die gesteigerte Durchblutung liegt nach Meinung des Untersuchers in einer Abnahme des Gefäßwiderstands. Die Frage, ob es sich um eine direkte oder indirekte Beeinflussung der Gefäße handelt, beantwortet er auf Grund von Untersuchungen an isolierten Rindergefäßen. Er prüfte ihre Kontraktilität nach elektrischer Reizung in einer Tyrodelösung, die von Abgas durchperlt wurde. Dabei fand er eine Abnahme der Kontraktilität um 47% gegenüber der Kontrolle von 10%. Adrenalin zeigt bei Anwesen-

heit von Abgasen keine Wirkung an den Gefäßen.
Zu der Frage, welche der im Abgas enthaltenen Komponenten für die genannten Befunde von Laszts verantwortlich zu machen sind, sei die Untersuchung Aviados angeführt. Dieser stellte fest, daß Kohlenwasserstoffe eine starke Wirkung auf die Gefäße haben, besonders auf bronchiale und systemische Gefäße (2). Laszt sieht die Wirkung der Kfz-Abgase in einer direkten Beeinflussung der Gefäßmuskelzelle. Er begründet diese Auffassung damit, daß er bei der Messung der Durchblutung der hinteren Extremität von Katzen unter gleichen Versuchsbedingungen wie oben beschrieben eine Abnahme der Durchblutung fand, d.h. eine zu der im Gehirn entgegengesetzte Reaktion.
Weitgehend ungeklärt ist, daß Laszt dagegen bei Kaninchen eine Abnahme der Gehirndurchblutung und eine Zunahme der Durchblutung der hinteren Extremität gemessen hat. Es ist möglich, daß der bei der Katze festgestellten Steigerung der Durchblutung ein Anstieg des pO_2 parallel lief. Da die Messung des Stromflusses durch die Carotis eine Aussage über die Gesamtdurchblutung des Gehirns macht, ist daraus nicht abzuleiten, wie sich die Durchblutung und damit der pO_2 in einzelnen Teilen des Gehirns verändert. Über Unterschiede in der Durchblutung einzelner Hirnregionen, denen wahrscheinlich Unterschiede des pO_2, wie wir sie mit der Platinelektrode registriert haben entsprechen, macht obengenannte Untersuchung auf Grund der Meßmethode keine Aussage.

4.3.2.3. Nervale Beeinflussung der O_2-Versorgung des Gehirns

Neben dem beschriebenen direkten Wirkungsmechanismus, den Stoffe im Kfz-Abgas möglicherweise entfalten, ist eine indirekte Wirkung über nervale Impulse in Betracht zu ziehen. Obwohl die Hirngefäße mit perivaskulären Fasern sym-

pathischer und parasympathischer Natur gut versorgt sind (54, 64), ist die Meinung über das Gewicht der nervalen Regulation der Hirndurchblutung geteilt. Während hier einige Untersucher von einer untergeordneten Rolle sprechen (22, 80), vertreten andere die Meinung, daß deutliche nervale Einflüsse auf die Gehirndurchblutung zu beobachten seien (54). Im Tierversuch wurde nach Sympathektomie eine Widerstandsabnahme der Hirngefäße um 14%, eine Durchblutungssteigerung von 44% in der grauen, von 25% in der weißen Substanz gefunden, deutliche regionale Unterschiede scheinen zu bestehen (54). Ebenso wird den nervalen Impulsen eine Rolle bei der Umverteilung des Blutes zugeschrieben (54). Es ist nicht auszuschließen, daß in unseren Versuchen nervale Einflüsse eine Rolle gespielt haben, wenn auch eine im Kfz-Abgas enthaltene Sympathikus blockierende Substanz bislang nicht bekannt ist.

4.3.3. Bedeutung eines pO_2-Anstiegs für den Gehirnstoffwechsel

4.3.3.1. Steigerung des pO_2 bei gleichbleibendem O_2-Verbrauch

Eine Steigerung der Durchblutung, sei es auf direktem oder indirektem Weg, hat einen erhöhten O_2-Antransport zur Folge. Der O_2-Verbrauch kann dabei jedoch unverändert bleiben. Er ist nach Aussage verschiedener Untersucher weitgehend unabhängig von der Gehirndurchblutung. Mc Illwain rief durch 5 bis 7 %ige CO_2-Inhalation beim Menschen eine Steigerung der Hirndurchblutung von 35 ml/100 g/min hervor, der O_2-Verbrauch blieb nahezu konstant bei 3,2 ml O_2/100 g/min (56). Ebenso kommt Gänsehirt (20) zu dem Schluß, daß die Durchblutungsgröße keine Aussage über den O_2-Verbrauch macht. Der O_2-Verbrauch von 3,3 ml/100 g/min ist bis zu dem kritischen pO_2-Wert unabhängig vom O_2-Angebot. Diese

Tatsache ist Ausdruck der bei sehr niedrigen pO_2-Werten noch ungestört arbeitenden Atmungsfermenten.
Auf unsere Versuche übertragen bedeutet diese Unabhängigkeit des O_2-Verbrauches des Gehirns, daß eine Erhöhung der Gehirndurchblutung und des pO_2 in Folge der Kfz-Gas-Inhalation nicht Zeichen einer Verbrauchssteigerung sein muß. Vielmehr führt der gestiegene O_2-Antransport lediglich zu einem erhöhten O_2-Angebot.

4.3.3.2. Anstieg des pO_2 als Folge einer Steigerung des Hirnstoffwechsels

Andererseits ist eine Wirkung der Kfz-Abgase auf den Hirnstoffwechsel denkbar, die zu einer Aktivierung des Metabolismus führt. Jede funktionell gesteigerte Aktivität des Gewebes zieht eine aktive Hyperämie nach sich, die zu einem erhöhten O_2-Angebot führt. Als weitere Möglichkeit für den pO_2-Anstieg ist daher eine O_2-Verbrauchssteigerung des Hirngewebes zu diskutieren. Für eine derartige Annahme spricht die Untersuchung von Truhaut (86). Er untersuchte an Kaninchen die Wirkung von Octan, Isooctan, von CO und CO in Kombination mit Octan, von Benzindämpfen und Kfz-Abgas. Er stellte fest, daß während der Inhalation von Octan, Isooctan und Benzindämpfen eine cerebrale Exzitation eintrat, die sich im EEG in einer Steigerung der Wellenfrequenz ausdrückt. CO hat den gegenteiligen Effekt, es führt zu einer Verlangsamung der Wellen. Während der Kfz-Abgas-Inhalation, bei der sowohl CH als auch CO eingeatmet werden, werden nach Truhaut die pathophysiologischen Effekte des CO durch die Kohlenwasserstoffe teilweise gemindert.

4.4. Mögliche Ursachen für den pO_2-Abfall

In allen Versuchen kam es zu einem Abfall des pO_2. Er folgte dem pO_2-Anstieg in den Versuchen der Gruppe I, er setzte in den Versuchen der Gruppe II kurz nach Begasungsbeginn ein. Im ersten Fall begann er nach 30 bis 570 Minuten abzusinken, im zweiten Fall nach ca. 15 Minuten.

4.4.1. PO_2-Abfall als Folge einer Umverteilung des Blutes

Auffällig ist, daß bis zum pO_2-Anstieg bzw. pO_2-Abfall eine gleichlange Zeitspanne vergeht. Dies legt die Vermutung nahe, daß ein Zusammenhang besteht zwischen dem pO_2-Anstieg, wie wir ihn in der grauen Substanz gemessen haben und dem pO_2-Abfall, wie er in der weißen Substanz die Regel war. Setzt man voraus, daß die sich in grauer und weißer Substanz entgegengesetzt verändernden pO_2-Werte zwei Aspekte einer Reaktion sind, so ist das Absinken an der einen durch einen Anstieg an einer anderen Stelle bedingt.
Wie oben ausgeführt, weist die graue Substanz eine größere Kapillardichte auf als die Markschichten. Bei einer Gefäßerweiterung und zusätzlichen Eröffnung von Gefäßen durch die Wirkung der Kfz-Abgase wird die graue Substanz einen überwiegenden Teil des Blutvolumens aufnehmen. Dies kann zu einer Verteilungsstörung des Blutes, zu einer Abnahme der Blutversorgung der Fasergebiete führen. Bereits erwähnt wurde die Funktion der nervalen Regulation, der eine Rolle bei der Umverteilung der Blutzufuhr sowie eine regional unterschiedliche Reaktion auf Reize zugeschrieben wird (54).

4.4.2. Unterschiedliche Reaktion der oxidativen Enzyme bei funktioneller Belastung

Ein weiterer Grund für die Umverteilung des Blutes kann das unterschiedliche Verhalten der oxidativen Enzyme von grauer und weißer Substanz sein. Wie von Colmant (13) beschrieben, zeigen bei funktioneller Belastung die Ganglienzellen eine Aktivitätssteigerung der oxidativen Enzyme, wie Cytochromoxidase oder Succinaddehydrogenase, die Oligodendrozyten ein Absinken der genannten Enzymaktivitäten. Colmant führt als Erklärung für die sich entgegengesetzt verhaltenden Enzymaktivitäten an, daß Oligodendrozyten zur Energiegewinnung zum Teil Lipoproteine benutzen, in Mangelsituationen den Ganglienzellen den Vorrang im Glucoseverbrauch lassen (13).
Die physiologischen Vorgänge, die zu einer Umverteilung des Blutes und den daraus folgenden Veränderungen des pO_2 führen, können einzeln oder gemeinsam wirksam werden. Die Gefäßerweiterung kann sowohl Folge einer direkten Einwirkung der Abgase, wie eine sekundäre Reaktion in Folge erhöhter oder teilweise blockierter Gewebsatmung sein. Der pO_2 sinkt bei einigen Messungen in der weißen Substanz auf Werte von 2 bis 3 mm Hg. Daß es dadurch im Bereich der Meßelektrode zu einer Einschränkung der Gewebsatmung kommt, ist unwahrscheinlich, da die nötige O_2-Konzentration für die Sättigung der Atmungsenzyme sehr niedrig ist. Es läßt sich allerdings nicht ausschließen, daß in einem gefäßfernen Gebiet eine hypoxische Zone entsteht.

4.4.3. Fermenthemmung durch Abgasbestandteile

Wie oben ausgeführt, kann die Gewebsatmung durch die Blockierung von Enzymen verschlechtert werden (54). Bedeutung haben in diesem Zusammenhang möglicherweise die bei der thermischen Zersetzung des Kraftstoffs entstehen-

den Aldehyde. Mengenmäßig steht das Formaldehyd mit 40 bis 70 ppm im Vordergrund (27), daneben sind Acrolein und Acetaldehyd mit je 10 ppm enthalten (27). Die beiden letztgenannten Substanzen hemmen nach Untersuchungen am Rattenhirn in vitro und in vivo die Metabolisierung des O_2 in den Atmungsfermenten (90, 35): Acrolein in Konzentrationen von 0,05 bis 0,1 µmol/mg, Acetaldehyd in Konzentrationen von 3,9 mmol/mg (30). Dieselbe Wirkung wurde bei 2,5%igem Äthanol gefunden, die respiratorische Aktivität von Hirnschnitten wurde in 50 % der Fälle gehemmt.
Ein Einfluß auf den O_2-Verbrauch wird dem ebenfalls im Abgas mit ca. 1 ppm vorhandenen Benz(a)pyrene zugeschrieben (4). In Untersuchungen an Zellkulturen (10) fand man ab einer Konzentration von 10 µg/ml eine Hemmung, nach 72 Stunden eine Hyperaktivität der Atmung. Auch das 3,4 Benzpyren setzt in Untersuchungen an Mitochondriensuspensionen die Geschwindigkeit des O_2-Verbrauchs herab (88). Inwieweit diesen Substanzen als Enzyminhibitoren in unseren Versuchen eine Bedeutung zukommt, läßt sich nicht beurteilen. Dabei ist noch unklar, ob eine solche Hemmung sich eher in der weißen Substanz auswirkt, wo die Aktivitäten der Atmungsfermente geringer sind (85, 31) oder in der grauen Substanz.
Dem Kohlenmonoxyd sprechen einige Untersucher ebenfalls eine fermentblockierende Wirkung zu (25), die speziell die Cytochromoxidase betreffen soll. Die Beobachtung, daß bei niedrigen CO-Hb-Konzentrationen von 5-7% bereits psychische und physische Veränderungen auftreten, führte zu dieser Annahme (9, 57). Einige Untersucher halten bei CO-Konzentrationen von 100 ppm eine Hemmung der Cytochromoxidase für möglich. Voraussetzung für eine Fermenthemmung ist die Löslichkeit des CO im Gewebe (25). Malorny und Göthert stellten Untersuchungen an Kaninchen an, sie stellten fest, daß sich bei einer Begasung mit 300 ppm nach 15 Stunden im Gewebe ein Gleichgewichtspartialdruck von 64% eingestellt hatte. Auf Grund der geringen Affinität des O_2/CO

zu den Atmungsfermenten, speziell zum Cytochrom-a_3, sprechen jedoch die Mehrzahl der Autoren dem CO eine hemmende Wirkung auf die Fermente ab (57).

4.4.4. CO-Hb-Bildung als Ursache des pO_2-Abfalls

Überwiegend muß jedoch der pO_2-Abfall in unseren Versuchen durch die hauptsächliche und schon seit langem bekannte Wirkung des CO bedingt sein, die auf seiner großen Affinität zum Hb beruht. Durch die Verdrängung des O_2 aus der Bindung mit Hb setzt es die O_2-Transportkapazität herab und damit den pO_2 im Blut (57). Es resultiert ein hypoxämischer O_2-Mangel im Gewebe: Die CO_2-Bildung ist vermindert, das Laktat vermehrt, damit entsteht nach Erschöpfung der Pufferungsmöglichkeiten eine Acidose im Gewebe des Gehirn und Myocard, später auch im Blut. In einzelnen Fällen tritt eine Hyperventilation auf, die zusammen mit der Abnahme der CO_2-Bildung zur Hypokapnie führen. Als Reaktion darauf treten Tetanie-Symptome auf und es sinkt die Hirndurchblutung. Zusätzlich wird durch die Allosterie des CO-Hb die O_2-Abgabe aus dem verminderten Blutstrom erschwert, da die Dissoziationskurve des O_2Hb nach links verschoben ist. Oft folgt daher einer solchen Hyperventilation auch ein Kollaps. Auch in Fällen der CO-Intoxikation, in denen keine Hyperventialtion eintritt, kommt es durch den dreifachen Hypoxieeffekt des CO (O_2-Transportblockade im Hämoglobin, "Linksverschiebung" der O_2-Dissoziationsfunktion mit Vergrößerung der alveoloarteriellen O_2-Spannungsdifferenz) zu einer deutlichen Senkung des pO_2 (D "A" 57). Die gebildete Menge CO-Hb entspricht der von Atemminutenvolumen-Herzminutenvolumen und CO-Konzentration des inhalierten Gases definierten CO-Menge. Der sinkende pO_2, wie er in unseren Versuchen teils prompt, teils verzögert einsetzte, ist sicher zu einem großen Teil durch die Einatmung des CO und der daraus folgenden Veränderung der O_2-

Versorgung bedingt.
Das Flacherwerden des pO_2-Abfalls gegen Versuchsende in einer Reihe von Versuchen läßt sich zum einen auf das sich einstellende Gleichgewicht zwischen CO-Partialdruck und gebildeter Menge CO-Hb zurückzuführen, vielleicht zu einem geringeren Teil auf eine Verminderung der Zellaktivität. Diese Einschränkung des Stoffwechsels beschreibt Bicher auf Grund von Beobachtungen an Hunden (8). Er mißt während N_2-Atmung den pO_2 des Gehirngewebes mit einer Mikroelektrode und stellt fest, daß sich der pO_2 im Gewebe trotz sinkendem arteriellen pO_2 auf 10 mm Hg einstellt. Er erklärt dies mit einer starken Reduktion der elektrischen Aktivität der Nervenzellen, die ein Absinken des O_2-Verbrauchs zur Folge hat.

4.4.5. Die Vulnerabilität des Gehirns als mögliche Ursache des unterschiedlichen pO_2-Verlaufs unter Kfz-Abgasinhalation

Die unterschiedlichen pO_2-Verlaufskurven während der Kfz-Abgasinhalation zeigen, daß das Gehirn an verschiedenen Meßstellen nicht in einer sich in allen Versuchen wiederholenden Form reagiert, sondern über verschiedene Reaktionsweisen verfügt. In der grauen Substanz kann der pO_2 unterschiedlich schnell und stark ansteigen, in der weißen Substanz fällt er in den meisten Versuchen kontinuierlich ab. Dies wirft die Frage auf, ob eine unterschiedliche Empfindlichkeit für die in den Kfz-Abgasen enthaltenen Stoffe besteht. In zahlreichen Untersuchungen am Gehirn wurde festgestellt, daß Hirnregionen und Zelltypen im Gehirn vorkommen, die nicht gleich empfindlich für ein und dieselbe Noxe sind (51, 20, 13).
Besondere Bedeutung hat diese unterschiedliche Vulnerabilität dem O_2-Mangel gegenüber.
Nach Hess sind Ganglienzellen gegenüber O_2-Mangel empfind-

licher als Astro-Oligodendrocyten (31).
Colmant führte bei Ratten eine O_2-Mangelbelastung durch und stellte nach dem Grad der Zellschädigung am Rattenhirn eine Vulnerabilitätsskala auf. Danach ist die Hirnrinde im lateralen Teil gegenüber O_2-Mangel besonders empfindlich, während das Marklager die größte Resistenz gegenüber Hypoxämie aufweist (13). Für diese unterschiedliche Vulnerabilität werden mehrere Faktoren verantwortlich gemacht. Nach Kety (41) ist die Höhe der Durchblutung und des Metabolismus, die Kapillardichte, die Fähigkeit, bei Hypoxie die Durchblutung zu steigern oder alternative metabolische Wege einzuschlagen, entscheidend. Colmant (13) dagegen vertritt die Auffassung, daß angio- und chemoarchitektonische (enzymatische) Besonderheiten einzelner Hirnregionen zur Erklärung der Vulnerabilität nicht ausreichen. Vielmehr mißt er funktionellen Störungen der Mikrozirkulation wie Stase und Endothelschwellung mehr Bedeutung zu.
Wenn auch bis heute die Eigenschaften, die eine Zelle im Zentralnervensystem für O_2-Mangel oder eine andere Noxe besonders empfindlich machen, noch nicht endgültig bewiesen sind, besteht die Annahme einer unterschiedlichen Vulnerabilität im Gehirn zu Recht (13). Bestätigt wird sie durch Befunde wie die besondere Empfindlichkeit gegen O_2-Mangel des Sommerschen Sektors im Ammonshorn, die Palliumnekrosen bei CO-Vergiftung und durch ähnliche Beobachtungen (75, 77).
Die Überlegungen zur Vulnerabilität kann man als weitere Erklärungsmöglichkeit für die unterschiedlichen pO_2-Reaktionen in den eigenen Versuchen heranziehen. Der pO_2-Anstieg einerseits, der pO_2-Abfall andererseits ließe sich demnach als Ausdruck bestimmter angio- und chemoarchitektonischer Unterschiede verstehen, darüberhinaus als Zeichen besonderer Empfindlichkeit der verschiedenen im Gehirn vorhandenen Zelltypen (31).

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Reaktion des pO_2 einzelner Hirngebiete nach Einatmung von Kfz-Abgasluftgemisch im Vergleich zu einem entsprechenden CO-Luftgemisch zu untersuchen. Dabei wurden im Abgas die drei Komponenten Kohlenmonoxid, Summe der Kohlenwasserstoffe und Summe der Stickoxide analysiert. Eine genaue Klärung der differenten Reaktion nach Kfz-Abgasinhalation und alleiniger CO-Exposition und der Unterschiede zwischen verschiedenen Hirngewebestrukturen muß einer Untersuchung der Reaktion des Gewebe-pO_2 auf einzelne Stoffe der Summe der Kohlenwasserstoffe des Abgases vorbehalten bleiben. Außerdem wäre es notwendig, Versuche mit Kombinationen von Einzelkomponenten vorzunehmen. Von den Kohlenwasserstoffen z.B. ist bekannt, daß eine Kombination verschiedener Kohlenwasserstoffe zu einer Potenzierung und Summation ihrer toxischen Wirkung führt (79).
Hier konnten deshalb nur mehr allgemeine Überlegungen angestellt werden, welche Ursachen den beobachteten pO_2-Veränderungen zugrunde liegen können. Soweit Wirkungen von im Kfz-Abgas enthaltenen Stoffen bekannt sind, wurden sie in die Diskussion miteinbezogen. Man muß allerdings feststellen, daß die in der Literatur angegebenen Untersuchungen größtenteils mit toxischen Konzentrationen vorgenommen wurden, so daß dadurch ein Vergleich mit den eigenen Ergebnissen bei Exposition gegenüber subtoxischen Gas-Luftgemischen erschwert wird.

4.5. Schlußfolgerung für die eigenen Versuche

Die Kfz-Abgase zeigen bei Inhalation einen deutlichen Effekt auf den pO_2 des Gehirns. Dieser unterscheidet sich von dem des CO in der Weise, daß es nicht wie bei CO-Inhalation in jedem Fall zu einem nach wenigen Minuten einsetzenden pO_2-Abfall kommt, sondern in mehr als der Hälfte der Fälle zunächst ein pO_2-Anstieg erfolgt, dem sich ein

pO_2-Abfall anschließt. Faßt man den pO_2-Anstieg als Folge einer reinen Wirkung auf die Gefäße mit einer damit verbundenen Durchblutungssteigerung auf, so ist dieser Veränderung keine besondere Bedeutung für den Stoffwechsel des Gehirns beizumessen.

Eine Reihe o.g. Substanzen scheint jedoch zu einer Beeinträchtigung des O_2-Umsatzes zu führen. Es ist daher nicht auszuschließen, daß der pO_2-Anstieg einen Kompensationsmechanismus gegen eine beginnende Hypoxie darstellt. Ob eine Kompensation während des pO_2-Anstiegs gelingt, läßt sich aus der Höhe des pO_2 alleine nicht schließen. Bei steigender CO-Hb-Konzentration wird jedoch die O_2-Versorgung mehr und mehr eingeschränkt. Eine gleichzeitige Blockierung von Fermenten und Hb könnte zu einer Hypoxie in gefäßentfernten Gebieten führen, auch wenn der an der Elektrode registrierte pO_2 auf einem relativ hohen Niveau liegt.

Rückt man den Befund Truhauts (86) in den Vordergrund der Betrachtung, so läßt sich der steigende pO_2 als Folge einer cerebralen Stoffwechselsteigerung verstehen, der durch die im Abgas vorhandenen Kohlenwasserstoffe hervorgerufen wird. Dieser Effekt sollte jedoch nicht ohne weitere Untersuchungen so gedeutet werden, als würden die Kohlenwasserstoffe der Toxizität des CO entgegenwirken (86).

Der für die Kohlenwasserstoffe vorgeschriebene MIK-Wert von 20 ppm (27), der MAK-Wert von 500 ppm für Benzin (9) erscheinen auf Grund der pO_2-Veränderungen, die wir schon bei Kohlenwasserstoffkonzentrationen von 12 ppm im Kfz-Abgas beobachten konnten, zu hoch.

4.6. Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen

Bei Übertragung von in Tierversuchen gemachten Befunden auf den Menschen ist es notwendig, Unterschiede in morphologischer und physiologischer Hinsicht zu berücksichtigen. Wie oben ausgeführt, lassen sich auf Grund des Differenzierungsgrades des Gehirns morphologische Vergleiche zwischen dem Gehirn des Menschen und der Ratte anstellen.

Unterschiedlich sind die Affinitätskonstanten des Hb von Mensch und Ratte zum CO, sie betragen 180 - 200 für die Ratte, 245 für den Menschen, d.h. es kommt beim Menschen im Gleichgewicht zu einer höheren CO-Hb-Konzentration, der Partialdruck des CO im Gewebe dagegen ist niedriger (95).

Die Unterschiede bezüglich der O_2-Dissoziationskurven des Hb sind sehr gering, so ist auch der pH-Wert, bei dem die Affinitätskonstante ihr Maximum hat, beim Menschen wie bei der Ratte 7,5.

Der O_2-Verbrauch des Gehirns liegt bei Mensch und Ratte auf einem ähnlichen Niveau. Das menschliche Gehirn verbraucht durchschnittlich 33 µl/g/min, (54), das Gehirn der Ratte 27 µl/g/min (24).

Zu berücksichtigen sind schließlich Unterschiede im Körpergewicht und in der Stoffwechselintensität. Einerseits bewirken die hohe physiologische Pulsfrequenz von 150 bis 300 pro Minute und damit das hohe Herzminutenvolumen bei der Ratte eine schnelle Aufsättigung des Hb mit CO, andererseits muß man beim Menschen die in Beziehung zum Körpergewicht kürzere Zeitdauer bei zur Einstellung des CO-Gleichgewichts im Blut in Rechnung stellen.

5. Zusammenfassung

Die histologische Untersuchung zeigte auch bei den Messungen über eine Dauer von 13 Stunden sehr geringe, teilweise überhaupt keine Zellveränderungen im Bereich des Stichkanals der 1-3 µm dicken Platinglasteflonelektrode. Die Messung der Länge des STichkanals und die Zuordnung der Meßstelle zu bestimmten Hirnstrukturen erlaubt die Aufstellung eines Sauerstoffdruckhistogramms. Bei der Hämato-Eosin und Nissl Färbung konnten keine für eine Gewebeschädigung der Hirnzellen durch das Kfz-Abgas sicheren histologischen Befunde nachgewiesen werden. Die Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks während der Kraftfahrzeugabgasexposition zeigte ein unterschiedliches Verhalten in den verschiedenen Hirnstrukturen. Bei einer Gruppe von Versuchen (Cortex.... Rattidum) kam es zu einem Sauerstoffdruckanstieg, der sich über 3o-57o Minuten erstreckte. Ihm folgte ein Sauerstoffdruckabfall unterschiedlicher Höhe. Die andere Gruppe (mit der Meßstelle im corp.callosum) zeigte einen nach etwa 15 Minuten einsetzenden Sauerstoffdruckabfall. Die Sauerstoffpartialdruckveränderungen, die Verschiedenheit der Reaktion auf die Abgasinhalation sowie die Wirkungen der bisher näher untersuchten im Kraftfahrzeuggas enthaltenen Stoffe werden bezüglich pH, Stoffwechselmetaboliten, Gefäßwiderstand, nervale Beeinflussung, Vulnerabilität diskutiert. Durch den Vergleich der Versuche mit früheren im Institut mit reinen CO-Luftgemischen gleicher CO-Konzentration durchgeführten Experimenten an Ratten kann festgestellt werden, daß der in den Kfz-Abgas-Expositionsversuchen gleich oder auch "verspätet" einsetzende Abfall des Sauerstoffpartialdrucks eine eindeutige CO-Wirkung ist. Das unterschiedliche Verhalten des pO_2 in der grauen Substanz gegenüber dem Corpus callosum nach Kfz-Abgasexposition kann - nachdem der NO_2-Effekt ebenfalls durch Voruntersuchungen am Institut (946) geprüft war - nur durch eine oder mehrere Verbindungen der Gruppe der Kohlenwasserstoffe verursacht sein.

Tabelle 3: Übersicht über die Implantationsstellen der Elektrode im Rattenhirn mit den entsprechenden pO_2-Werten

Lfd. Nr.	Vers. Nr.	pO_2/ mm Hg	Einstichstelle Regio	Area	Sitz der El.-Spitze vertikale	horizont. Ebene
1	15	47	R.occipitalis	17	Rinde-II	Tectum
2	39	32	R.occip.	17	Rinde-II	Hippocampus
3	55	1	R.occip.	17	Rinde-IV	Hippocampus
4	58	42	R.occip.	17	Rinde-IV	Hippocampus
5	43	18	R.occip.	17	Rinde-V	Hippocampus
6	49	2o	R.occip.	17	Rinde-V	Hippocampus
7	61	9	R.occip.	17	Rinde-V	Hippocampus
8	54	21	R.occip.	17	Rinde-VI	Hippocampus
9	6o	8	R.occip.	17	Rinde-VI	Hippocampus
1o	57	2	R.occip.	18	Rinde-II	Hippocampus
11	36	56	R.occip.	18	Rinde-III	Hippocampus
12	56	6	R.pariet.	7	Rinde-VI	Hippocampus
13	48	14	R.cinguli	29c	Rinde-IV	Hippocampus
14	24	9	R.occip.	17	Hippocamp.	Hippocampus
15	33	54	R.occip.	17	Fasc.dent.	Hippocampus
16	35	1o	R.occip.	18	Thalamus	Hippocampus
17	17	65	R.pariet.	7	Thalamus	Hippocampus
18	19	35	R.front.	4	N.caudat.	Striatum
19	3o	7	R.occip.	17	Corp.call.	Hippocampus
2o	41	6	R.occip.	17	Corp.call.	Hippocampus
21	38	8	R.occip.	18	Corp.call.	Hippocampus
22	52	6	R.occip.	18	Corp.call.	Hippocampus
23	4o	6	R.cinguli	29c	Corp.call.	Hippocampus
24	44	35	R.cinguli	29c	Corp.call.	Tectum
25	2o	31	R.pariet.	3	Corp.call.	Striatum
26	29	3	R.pariet.	3	Alv.hippoc.	Striatum
27	45	4	R.pariet.	7	Alv.hippoc.	Hippocampus
28	18	12	R.pariet.	7	Ped.cereb.	Hippocampus

Tabelle 4: Zusammenstellung der Einstichtiefen der Elektrode, der pO_2-Werte bei Atmung von Luft sowie der mikroskopisch ermittelten Maße der Dicke des Cortex und der Dicke und Länge des Cerebrums der Ratte.

Vers.-Nr.	Einstichtiefe mm	pO_2/ mm Hg	Dicke Cortex mm	Länge Cerebrum mm	Breite Cerebrum mm
39	o,2	32	o,9	17	11
15	o,3	47	1		11
36	o,3	56	1,1	16	12
48	o,3	14	o,9	15	13
57	o,3	22	1,1		13
55	o,4	14	o,8	17	12
58	o,4	42	1,3	16	12
61	o,4	9	1	15	13
5o	o,6	6	o,8	17	12
43	o,8	18	1,5	18	13
49	o,8	2o	1,1	16	12
6o	o,8	8	1,1	16	12
41	1	6	1	16	12
44	1	35	1,2	18	12
54	1,1	21	1,2	16	12
4o	1,3	7	1,3	17	12
52	1,3	6	1	16	13
38	1,4	8	1,2	15	12
2o	1,9	31	1,8	16	13
45	2	4	1,1	17	11
29	2,3	3	1,8	17	12
33	2,3	54	1	17	13
35	2,7	1o	1,2	17	14
19	2,9	35	1,6		1o
24	3,4	9	1,1	15	12
17	4,7	65	1	15	11
18	6,5	12	1	13	12

Tabelle 5: Lokalisation der Elektrode im Rattengehirn mit entsprechendem pO_2-Verlauf

I. Lokalisation in grauer Substanz

Vers. Nr.	Cortex Area	Schicht	pO_2/mm Hg Ausgangs-	Maximal-	Endwert
15	17	II	47	68	59
43	17	V	18	22	17
49	17	V	2o	52	3o
54	17	VI	21	23	21
55	17	IV	1	1o	4
39	17	II	31	4o	3o
48	29c	IV	13	36	7
		Subcorticale Kerngebiete			
24	Fascia dent.		9	11	4
33	Fascia dent.		54	62	o
19	N.caudatus		35	65	3o

II. Lokalisation in weißer Substanz

Vers. Nr.	Sitz der Elektrodenspitze	pO_2/mm Hg Ausgangs-	Endwert
3o	Corpus callosum	7	3
41	Corp. call.	6	2
38	Corp. call.	8	2
52	Corp. call.	6	o
4o	Corp. call.	6	1
44	Corp. call.	35	19
45	Alveus hippoc.	4	1
29	Alveus hippoc.	3	3

Tab.6: Gaskonzentrationen - pO_2-Werte - CO-Hb-Konzentrationen - Lokalisation der Elektrode

Versuch Nr.	15	19	2o	22	24	29	3o	33
Geschlecht/Gewicht	♀ 3oo	♂ 39o	♂ 45o	♀ 26o	♂ 44o	♀ 32o	♂ 39o	♀ 39o
Versuchsgas O_2	19 %	18,5%	19%	19%	18%	2o%	2o%	2o%
CO_2	o,4%	o,55%	o,6%	o,4%	o,3%	o,3%	o,4%	o,3%
CO	2oo ppm	135 ppm	2oo ppm	16o ppm	155 ppm	145 ppm	18o ppm	175 ppm
CH		2o ppm	4o ppm	11 ppm	15 ppm	15 ppm	81 ppm	8o ppm
NO_x	2 ppm	3 ppm	1 ppm	2 ppm	1 ppm	o,2 ppm	1 ppm	o,2 ppm
pO_2 bei Atmung von Luft	47	35	31	3	9	3	7	54
pO_2-Maximum unter Gasbeatmung	68	65	36	18	11	3	7	62
pO_2 bei Versuchsende	59	3o	5	3	4	3	3	o
Versuchsdauer/Min.	23o	29o	24o	17o	14o	9o	24o	13o
CO-HB/%	8	1o,5	9	9	15			6
Lokalisation	Rinde Area 17 Schicht II	Nucleus caudat.			Fascia dent.	Alveus hippoc.	Corp. call.	Fascia dentata

Tab.6: (Fortsetzung)

Versuch Nr.	36	38	39	4o	41	43	44	45
Geschlecht/Gewicht	♀ 36o	♂ 4oo	♂ 34o	♀ 32o	♀ 32o	♂ 32o	♂ 31o	♀ 215
Versuchsgas O_2	2o%	19%	2o%	2o%	2o%	2o%	2o%	21%
CO_2	o,5%	o,3%	o,4%	o,3%	o,4%	o,4%	o,4%	o,3%
CO	145 ppm	38o ppm	17o ppm	34o ppm	28o ppm	225 ppm	275 ppm	19o ppm
CH	3o ppm	36 ppm	12 ppm	74 ppm	65 ppm	58 ppm		36 ppm
NO_x	o,1 ppm	1 ppm	o,3 ppm	o,2 ppm	o,2 ppm	o,2 ppm		o,5 ppm
pO_2 bei Atmung von Luft	56	8	31	6	6	18	35	4
pO_2-Maximum unter Gasbeatmung	-	-	4o	-	-	22	-	-
pO_2 bei Versuchsende	45	2	3o	1	2	17	19	1
Versuchsdauer/Min.		15o	35o	15o	15o	3oo	72o	17o
CO-Hb/%	13							
Lokalisation der Elektrode	-	Corp. call.	Rinde Area 17 Schicht III	Corp. call.	Corp. call.	Rinde Area 17 Schicht V	Corp. call.	Alveus hippoc.

Tab.6: (Fortsetzung)

Versuch Nr.	48	49	52	54	55	56
Geschlecht/Gewicht	♂ 38o	♂ 29o	♀ 275	♀ 3oo	♀ 28o	♀ 28o
Versuchsgas O_2	2o%	2o%	21%	2o%	21%	2o%
CO_2	o,4%	o,3%	o,2%	o,2%	o,3%	o,3%
CO	125 ppm	17o ppm	18o ppm	15o ppm	29o ppm	27o ppm
CH			42 ppm	7o ppm	72 ppm	6o ppm
NO_x						
pO_2 bei Atmung von Luft	13	2o	6	21	1	6
pO_2-Maximum unter Gasbeatmung	36	52	-	23	1o	-
pO_2 bei Versuchsende	7	3o	o	21	4	2
Versuchsdauer/Min.	36o	78o	6o	13o	51o	15o
CO-Hb/%	9,6					
Lokalisation der Elektrode	Rinde Area 29c Schicht IV	Rinde Area 17 Schicht V	Corp. call.	Rinde Area 17 Schicht VI	Rinde Area 17 Schicht IV	

Tabelle 7:

Histologische Veränderungen entlang des Stichkanals

	keine Veränderung	geringfügige Veränderung (einzelne Kernpyknosen)	stärkere Veränderung (größere Anzahl pykn. Kerne od. Blutung)
Versuchs-Nr.	15	29	19
	48	38	24
	44	39	3o
	4o	41	33
		43	45
		49	
		52	
		54	
		55	
		57	
		58	
		61	

ABBILDUNG 1

PLATINMIKROELEKTRODE MIT HALTERUNG

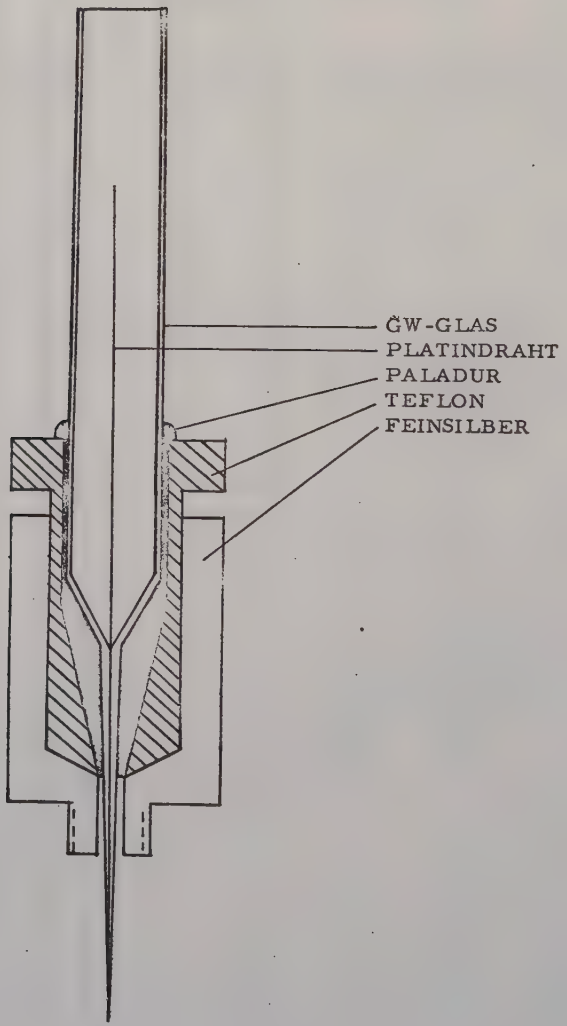
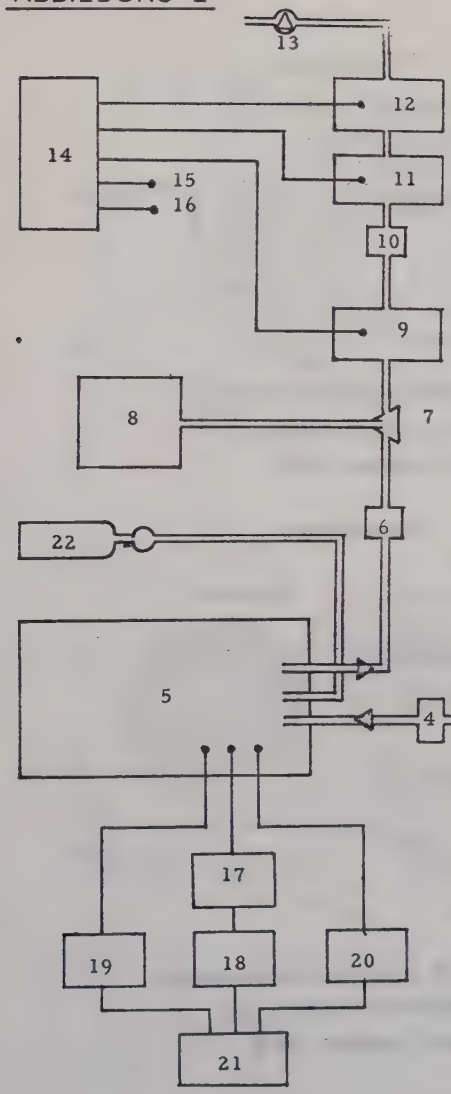


ABBILDUNG 2



VERSUCHSAUFBAU

1 Teflonsack für Kfz-Abgas, 200 l
2 Mischpumpe, 60l/h
3 Mischpumpe, 60 l/h
4 Flowmeter
5 Expositionskäfig 840x540x400 mm
6 Flowmeter
7 3-weg-Hahn
8 Teflonsack für CH-Konz. best. probe
9 CO_2-URAS
10 Trockenturm
11 CO-URAS
12 Oxy-Test
13 Absaugpumpe
14 Polycomb-10 Punkt-Schreiber
15 Temparaturmeßfühler
16 Feuchtigkeitsmeßfühler
17 Meßbrückenverstärker (Hellige)
18 Atemfrequenzmeßgerät (Siemens)
19 EKG-Gerät (Siemens)
20 Mikrosensor (Transidyne)
21 3-Kanal-Schreiber
22 O_2-Flasche

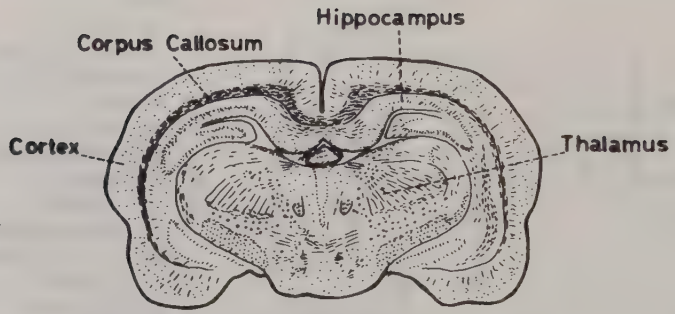


Abb.:3 Querschnitt des Rattengehirns auf Höhe des vorderen Drittels der hinteren Kommissur (nach Gurdjian 1927)

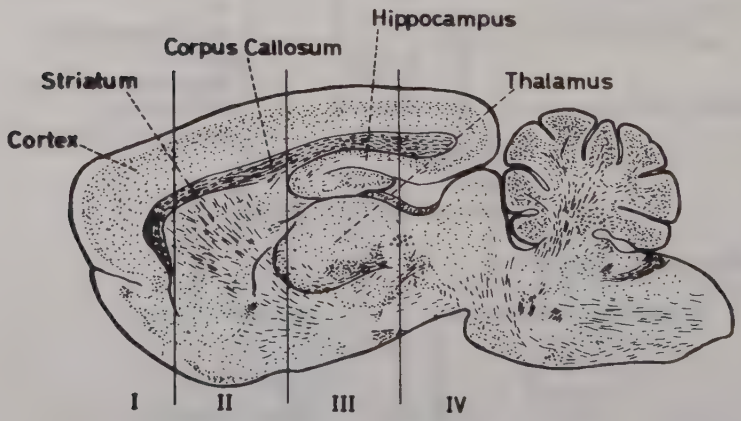


Abb.:4 Parasagittalschnitt durch das Rattengehirn in der Ebene des mittlere Drittels des Hippocampus (nach Gurdjian 1927)

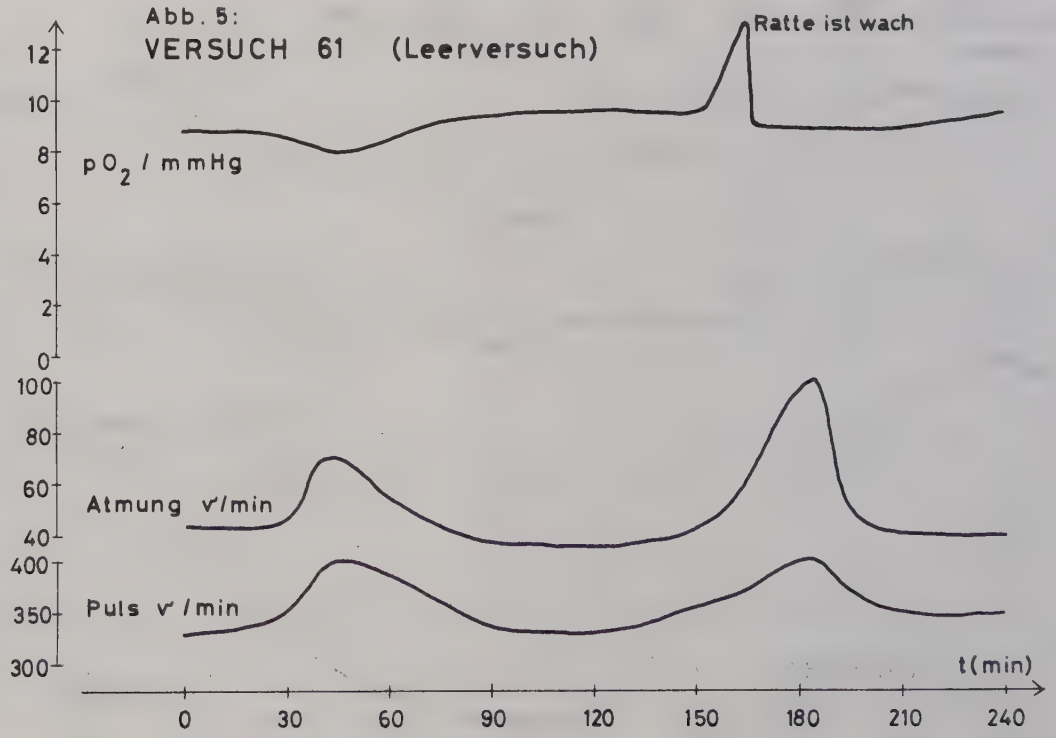


Abb. 5:
VERSUCH 61 (Leerversuch)
Ratte ist wach
12
10
8
6
4
2
0
pO2 / mmHg
100
80
60
40
Atmung v'/min
400
350
300
Puls v' / min
t(min)
0
30
60
90
120
150
180
210
240

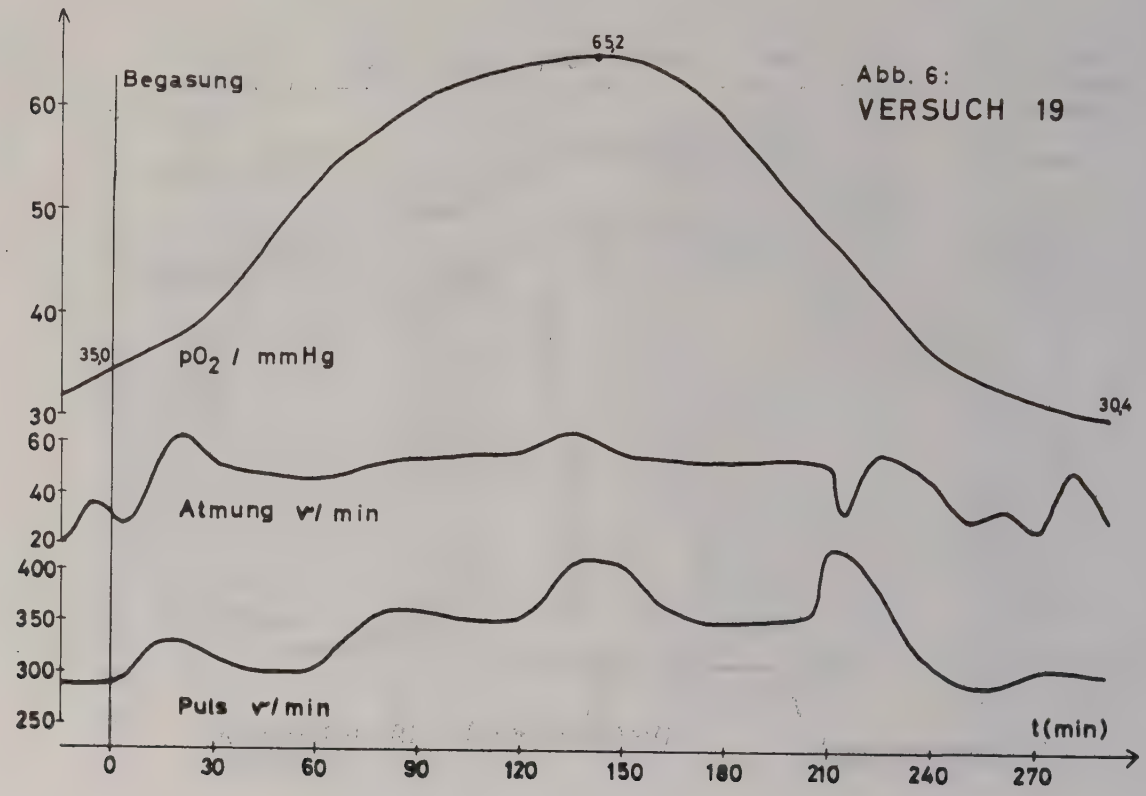
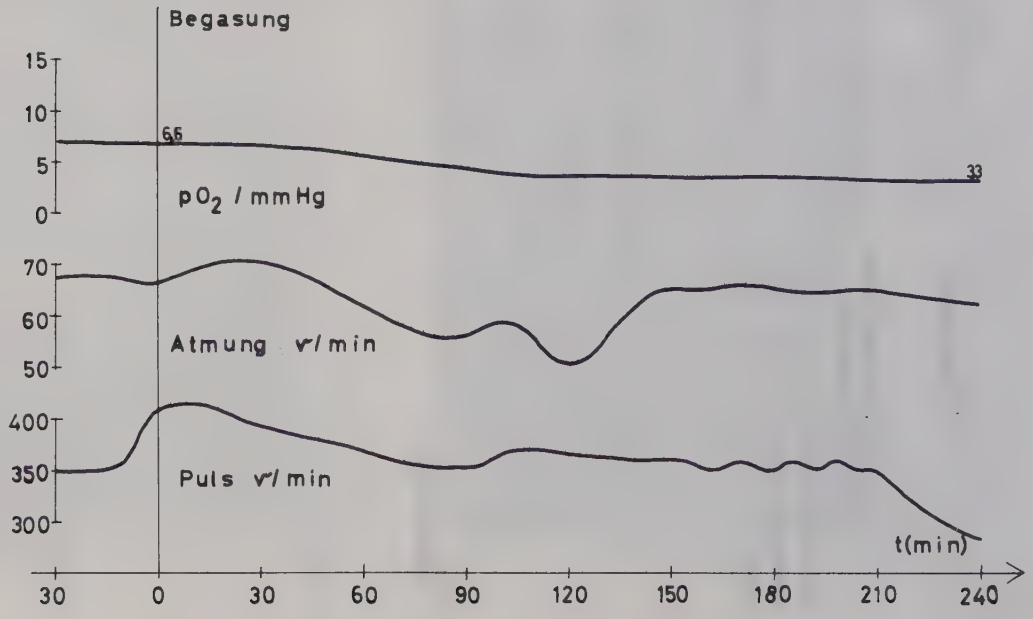


Abb. 6:
VERSUCH 19

Abb. 7:
VERSUCH 30



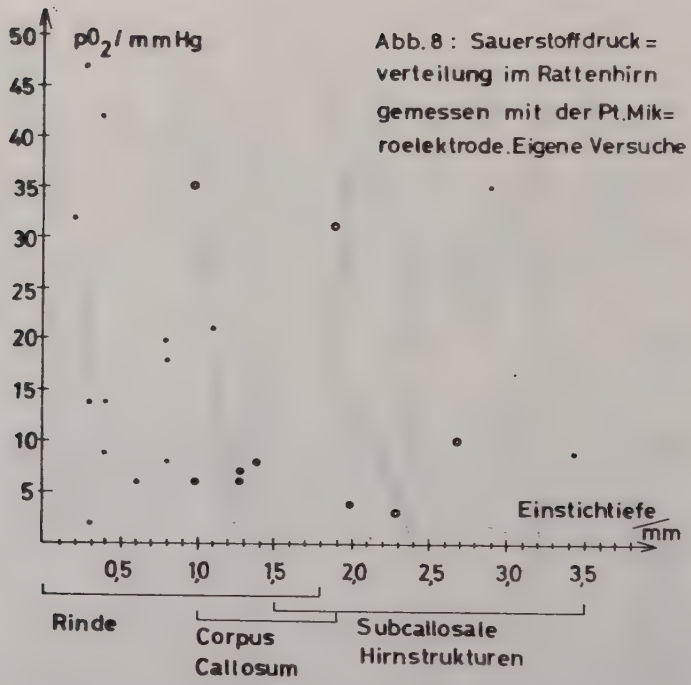


Abb. 8 : Sauerstoffdruck = verteilung im Rattenhirn gemessen mit der Pt.Mik= roelektrode. Eigene Versuche

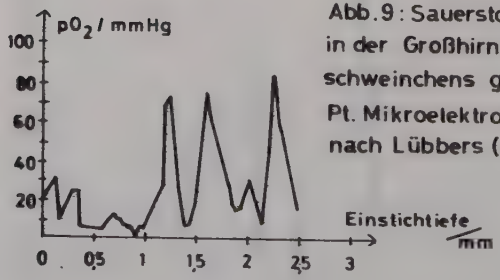


Abb. 9 : Sauerstoffdruckverteilung in der Großhirnrinde des Meer= schweinchens gemessen mit der Pt. Mikroelektrode. nach Lübbers (54)

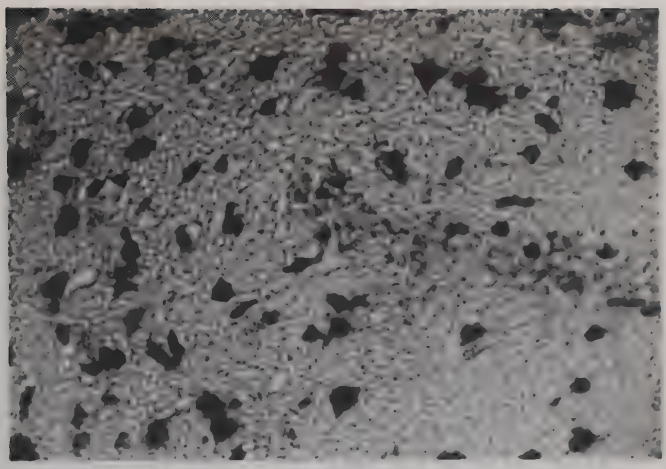


Abb.1o:Stichkanal im Cortex des Rattengehirns (Ausschnitt)
Nissl-Färbung Vergrößerung 4o x

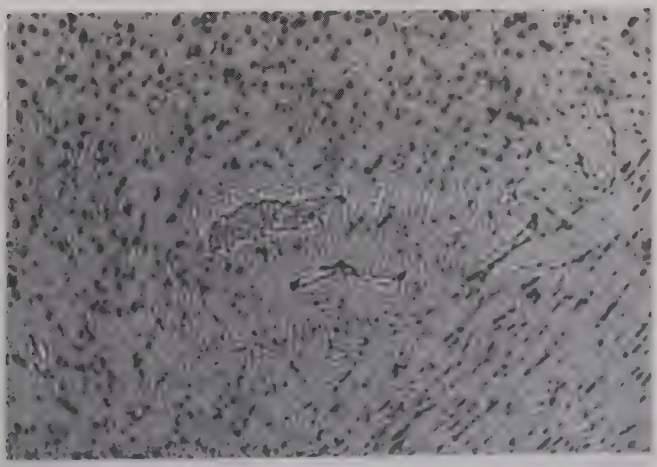


Abb.11:Ende des Stichkanals, unterhalb davon größeres Gefäß
Nissl-Färbung Vergrößerung 4o x

Abb.12: Stichkanal durch Cortex der Ratte bis in das Corpus callosum
Nissl-Färbung Vergrößerung 1o x

Abb.13: Ratte mit implantierter Elektrode während der Kfz-Abgasinhalation

Literatur

1. AUKLAND, :
Hydrogen Polarography, Measurement of local blood flow, theoretical and empirical basis.
Acta neurol.scand.41,Suppl.14,42-45,1965

2. AVIADO,D.M.,H.SALEM:
Acute effects of air pollutants on the lungs
Arch.Environ.Health,16,9o3-9o7,1969

3. BAUMGÄRTL,H.:
Platinmikroelektroden zur Sauerstoff- und Wasserstoffmessung im zellulären Bereich.
16.Ausstellungstagung für chemische Apparatewesen in Frankfurt/Main 17.6.-24.6.197o

4. BEGEMANN,CH.R.,J.M.COLUCCI:
Benzo(a)pyrene in Gasoline partially persists in Automobile Exhaust
Science,161,271,1968

5. BETZ,E.:
Zur Hämodynamik des Gehirnkreislaufs bei lokalen Gehirndurchblutungsstörungen
Med.Welt Nr.2,7o-74,1969

6. BETZ,E:
Pharmakologie des Gehirnkreislaufs
H.Gänshirt:Der Hirnkreislauf,5.Aufl.Stuttgart, G.Thieme-Verlag,1972

7. BETZ,E.,D.HEUSER:
Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain.
J.of appl.physiol.Vol.23,726-733,1967

8. BICHER,H.I.,F.BRULEY,D.D.RENEAU,M.K.KNISELY:
Autoregulation of Oxygen supply to micorareas of brain tissue under hypoxic and hyperbaric conditions
7th Europ.Conf.Microcirculation,Aberdeen 1972,
Part I Bibl.anat.,No11,526-531,Karger Basel 1973

9. BORBELY,F:
Toxikologische Aspekte der Automobilabgase
Bulletin des Eidgenössischen Gesundheitsamtes.
61(5/6),291-302,1970

10.BOTTEX,C.R.GIORDANI,P.DESCHAUX,R.FONTANGES:
Action of air pollutants and polycyclic Hydrocarbons on the respiration of fetal calf-kidney cell culture
J.of the nat.cancer inst.,vol.51,No.4,1129-1133, 1973

11.CHRISTEN,H.R.:
Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie.
3.Aufl.,Frankfurt/Main,Verlag Sauerländer Aarau, Salle Verlag

12.CLARK,L.C.:
Monitor and control of blood and tissue oxygen tension
Trans.Amer.Soc.art.Org.2,41-46,1956

13.COLMANT,J.:
Zerebrale Hypoxie
Heft 16,Stuttgart,G.Thieme-Verlag,1965

14.CRAIGIE,E.H.:
On the relative vascularity of various parts of the central nervous system of the albino rat.
J.of comp.neurol.,30,429-461,1919

15.CRAIGIE,E.H.:
The vascularity of the cerebral cortex of the albino rat
J.of comp.neurol.,33,193-212,1921

16.DAVIES,P.W.,F.Jr.BRINK:
Microelectrodes for measuring locale oxygen tensions in animal tissues.
Rev.Sci.Instrm.13,524-529,1942

17.DIEMER,K.:
Über die Sauerstoffdiffusion im Gehirn
I.Mitteilung: Räumliche Vorstellung und Berechnung der Sauerstoffdiffusion
Pflüg.Arch.,285,99-1o8,1965

18.ERDMANN,W.H.R.VOGEL:
Sauerstoffversorgung des Gehirns
Dtsch.Ärzteblatt,Heft 8,481-486,1973

19.FREEMANN,J.,D.H.INGVAR:
Elimination by hypoxia of cerebral blood flow autoregulation and EEG relationship
Exp.Brain Res.5,61-71,1968

2o.GÄNSHIRT,H.:
Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei der Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem
Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg,1957

21.GALEN,E.,W.EWING:
Physikalische Analysen und Untersuchungsmethoden der Chemie.
6.Aufl.,Wien-Heidelberg,Dipl.Ing.R.Bohmann, Ind.u.Fachverlag,1961

22.GANONG,W.F.:
Medizinische Physiologie
3.Aufl.Berlin,Springer-Verlag,1972

23.GLEICHMANN,U.D.W.LÜBBERS:
Die Messung des Sauerstoffpartialdrucks in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut
Plüg.Arch.271,431-55,196o

24.GOEBEL,H.K.,K.FUKAS,W.KLANTE,H.IMDAHL:
Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur von Ratten im Sauerstoffmangel.
Zschr.für die ges.exp.Med.117,384-393,1951

25.GÖTHERT,M.G.MALORNY:
Zur Verteilung von Kohlenmonoxyd zwischen Blut und Gewebe.
Arch.Toxicol.,24,26o-27o,1969

26.GOLDSMITH,J.R.,S.A.LANDAW:
Carbon monoxide and human health
Science.162,1352-1359,1968

27.GRUDEN,D.:
Veränderungen und Grenzwerte der Abgasemission im 4-Takt-Fahrzeug-Ottomotor und Wege zur Verringerung des Abgasgeruchs.
Verband der wissenschaftlichen Gesellschaft Österreichs, Verlag Wien 1973

28.GURDJIAN,E.S.:
The diencephalon of the albino rat.Studies on the brain of the rat.No.2
J.of comp.neurol.,43,No.1,14-113,1927

29.GURDJIAN,E.S.:
The corpus striatum of the rat.Studies on the brain of the rat,No.3.
J.of comp.neurol.45,No.1,25o-281,1928.

3o.HASSINEN,I.E.,M.H.A.HARKÖNEN,R.H.YLIKAHRI:
Metabolic effects of acetaldehyde in the intact rat brain cortex and its succellular fractions.
Brain Res.7o,3o1-311,1974

31.HESS,H.H.:
The rates of respiration of neurons and neuroglia in human cerebrum.
Kety,S.S.,J.Elkes:Regional Neurochemestry
Oxford,Symp.public.Div.Pergamon Press,1961

32.HEYROVSKY,J.P.ZUMANN:
Polarographie, theoretische Grundlagen, praktische Ausführung und Anwendung der Elektrolyse mit der tropfenden Quecksilberelektrode.
6.Aufl.Wien,Springer,1944
Reprinted Edwards brothers,Ann Arbor,Michigan 1944

33.HORSTMANN,E.:
Abstand und Durchmesser der Kapillaren im Zentralnervensystem verschiedener Wirbeltierklassen.
Tower,D.B.,I.P.Schade:Structure and function of the cerebral cortex,Elsevier,Amsterdam 1960

34.HORSTMANN,E.,H.MEVES:
Die Feinstruktur des molekularen Rindengraus und physiologische Bedeutung.
Zschr.für Zellforsch.49,569-604,1958/59.

35.HULTBORN,R.,J.JARLSTEDT:
Effect of ethanol on the oxygen consumption of cerebral cortex, cerebellar cortex and liver homogenates.
J.Neuropathol.Exp.Neurol.33,107-112,1974

36.HUTCHINSON,R.R.,A.W.RENFREW:
A simple histological technique for localizing elektrode tracks and lesions within the brain.
J.of exp.analysis of behavior,10,277-280,1967

37.ILLIFF.L.,E.ZILKHA,J.W.D.BULL,G.H.du BOULAY,V.L. McALLISTER,J.MARSHALL,R.W.ROSS,RUSSEL,L.SYMON:
Effect of changes in cerebral blood flow on proportion of high and low flow tissue in the brain.
J.of Neurol.,Neurosurg.and Psych.37,631-635,1974

38.INGVAR,D.H.:
Circulation,blood flow, oxygen diffusion and metabolism - part 2
Schadè,J.P.:Selective vulnerability of the brain in hypoxemia, 2.Aufl.,Oxford,Pergamon Press,1963

39.KANZOW,E.,D.KRAIBE:
Vasomotorik der Hirnrinde und EEG-Aktivität wacher, frei beweglicher Katzen.
Pflüg.Arch.274,448-458,1962

4o.KETY,S.S.:
Regional circulation of the brain under physiological conditions - possible relationship to selective vulnerability.
Schadè,J.P.:Selective vulnerability of the brain in hypoxemia.2.Aufl.Oxford Pergamon Press,1963

41.KETY,S.S.,J.ELKES:
Regional neurochemestry
Symp.puplic.division,Oxford,London,New York,Paris, Pergamon Press,1961

42.KOLTHOFF,J.M.,J.J.LINGANE:
Polarography
Vol.I:Theoretical principles,instrumentation and technique
Vol.II:Inorganic-organic-biological applications, amperometric titrations
Interscience,New York,1952

43.KORTÜM,G.:
Lehrbuch der Elektrochemie
5.Aufl.,Verlag Chemie,Weinheim, 1971

44.KRIEG,W.J.S.:
Connections of the cerebral cortex.The albino rat, topography of the cortical areas.
Connections of the cerebral cortex.The albino rat, structure of cortical areas.
J.of comp.neurol.84,222-323,1946

45.KUSCHINSKY,G.,H.LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Stuttgart,G.Thieme-Verlag,1974

46.LANGE,G.,G.KLEIN,M.ZIMMER:
Gefährdung der Gesundheit durch Abgase
Internist,14,191-195,1973

47.LASZT,L.,R.SCHAAD:
Experimentelle Untersuchungen in vivo und in vitro über die Wirkung von Autoabgasen und Kohlenmonoxyd auf den Kreislauf von Säugetieren
Basic Res.in Cardiol.68,38o-394,1973

48.LEATHERMANN,N.E.,J.W.BEAN:
Continuous recording of regional changes in Brain blood flow by a probe
J.of appl.physiol.23,No.4,585-588,1967

49.LUTHER,H.,K.LÖHMER,H.MÜLLER,W.ZANDER:
Möglichkeit einer Entgiftung der Abgase von Otto-motoren.
Erdöl und Kohle-Erdgas-Petrochemie,18.Jahrg.Nr.12, 964-972,1965

5o.LENINGER-FOLLERT,E.,D.W.LÜBBERS:
Mikrozirkulation und Sauerstofftransport im Gehirn
Verh.dtsch.Ges.Kreislaufforschung,39,23-29,1973

51.LIERSE,W.:
Die Kapillardichte im Wirbeltiergehirn
Acta anat.,54,1-31,1963

52.LIERSE,W.:
Die Gefäßversorgung des Archipallium
Verh.Anat.Ges.58,265-269,1964

53.LÜBBERS,D.W.:
Kritische Sauerstoffversorgung und Mikrozirkulation
Marburger Universitätsbund,Jahrbuch 1966/67
Kemple,Gladenbach

54.LÜBBERS,D.W.:
Physiologie der Gehirndurchblutung
Gänshirt,H.:Der Hirnkreislauf,G.Thieme-Verlag,1972

55.LÜBBERS,D.W.:
Microcirculation and oxygen supply of the brain
Acta cardiol.,XIX,2o9-219,1974

56.MACMILLAN,V.,L.G.SALFORD,B.K.SIESJÖ:
Metabolic state and blood flow in rat cerebral cortex,cerebellum and brainstem in hypoxic hypoxia
Acta physiol.scand.92,1o3-113,1974

57.MALORNY,G.:
Allgemeiner Überblick über die Wirkung von Kohlenmonoxyd auf den Menschen
VDI-Berichte,Nr.18o,47-58,1972

58.MAYNARD,E.A.,D.C.PEASE:
Electron microscopy of the cerebral cortex of the rat
Anat.rec.121,44o,1955

59.MAYNARD,E.A.,R.L.SCHULTZ,D.C.PEASE:
Electron microscopy of the vascular bed of the rat cerebral cortex
Americ.journal of anat.1oo,4o9-421,1957

6o.MC ILLVAIN,H.:
Biochemestry and the central nervous system
London,pergamon Press,1963

61.MEYER,J.S.,F.GOTOH,Y.TAZAKI:
Regional cerebral blood flow and metabolism in vivo.
Arch.of neur.7,No.1,98-118,1962

62.NEMETSCHEK,GANSLER,M.BECKER:
Die Bedeutung der Perfusionsfixierung für die Morphologie des Zentralnervensystems
Acta anat.57,152-162,1964

63.O'DONNEL,R.D.,P.MIKULKA,P.HEINIG,J.THEODORE:
Low level carbon monoxide and human psychomotor performance
Toxicol.and appl.pharmac.18,593-595,1971

64.OHGUSHI,N.:
Adrenergic fibers to the brain and spinal cord vessels in the dog
Arch.für jap.Chirurg.37,294-3o3,1968

65.PAPPENHEIMER,J.R.,B.P.SETCHEL:
The measurement of cerebral blood flow in the rabbit and sheep
J.of physiol.226,48-5o,1972

66.PLATEBORSE,R.,S.REUSE-BLOM:
Simultaneous microcirculation cinematography of different superficial vascular beds:the cerebral cortex and the ear of the rabbit
Acta cardiol.suppl.XIX,247-25o,1974

67.PRIETSCH,W.,A.J.CHESINA,K.WETTIG,H.KAHL,T.PEROWA:
Weitere Untersuchungen über den Gehalt kanzerogener Kohlenwasserstoffe der athmosphärischen Luft in der Umgebung von Verkehrsknotenpunkten
Zschr.für die ges.Hygiene und ihre Grenzgebiete, Heft 12,941-943,1972,VEB-Verlag Volk und Gesundheit,Berlin

68.QUANDT,J:
Die cerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters.
Stuttgart,F.K.Schattauer-Verlag,1969

69.REIVICH,M.,W.J.S.MARSHALL,N.KASSELL:
Loss of autoregulation produced by cerebral trauma
M.Brock,C.Fieschi,D.H.Ingvar,N.A.Lassen,K.Schürmann
Cerebral blood flow, Berlin,Springer,1969

7o.ROMEIS,B.
Mikroskopische Technik
R.Oldenburg-Verlag,München-Wien,1968

71.RIDGE,J.W.:
The distribution of cytochrome-oxidase activity in rabbit-brain
Biochem.J.1o2,612-617,1967

72.ROSSMANN,H.:
Internationales Symposium CO-Intoxicationen
Arbeitsmed.,Sozialmed.und Arbeitshyg.Sonderheft, 1965

73.SAMII,M.,H.J.REULEN,F.FENSKE,U.HASE,K.SCHÜRMANN:
Energy metabolism,lactate/pyruvate ratio and extracellular space in cortex and white matter adjacent to and distant from a local freezing lesion
M.Brock,C.Fieschi,D.H.Ingvar,N.A.Lassen,
K.Schürmann:
Cerebral blood flow,Berlin,Springer,1969

74.SCHNEIDER,M.:
Circulation,blood flow,oxygen diffusion and metabolism - part 1
J.P.Schadé:Selective vulnerability of the brain in hypoxemia,2.Aufl.,Oxford,Pergamon Press,1963

75.SCHOLZ,W.:
Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel,Ödem und plasmatischen Infiltrationen.
Arch.f.Psych.181,621-665,1949

76.SCHLOZ,W.:
Cerebrale Durchblutungsstörungen bei Hypoxämie
Arch.f.Psych.189,251-278,1952

77.SCHOLZ,W.:
Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia
J.of Neuropathol.12,249-261,1953

78.SCHULTZ,R.L.,E.A.MAYNARD,D.C.PEASE:
Electron microscopy of neurons and neuroglia of cerebral cortex and corpus callosum
Americ.J.of Anat.1oo,369-388,1957

79.SHUGAEV,B.:
Concentrations of hydrocarbons in tissue as a measure of toxicity
Arch.envir.health,18, 878-882,1969

8o.SIEGENTHALER,W.:
Klinische Pathophysiologie
13.Aufl.,Stuttgart,G.Thieme-Verlag,1973

81.SILVER,J.A.:
A simple micro-cathode for measuring pO_2 in gas or fluids
Med.biol.eng.1,547-551,Pergamon Press 1963,printed in Great Britain

82.STENSAAS,S.S.,C.O.EDWARDS,L.J.STENSAAS:
An experimental study of hyperchromic nerve cells in the cerebral cortex
Exponeurol.36,472-487,1972

83.STRESEMANN,E.:
Die medizinisch-biologische Bedeutung von Kraftfahrzeugabgasen
Staub,Reinhaltung der Luft,29,227-231,1969

84.THEWS,G.:
Implications to physiology and pathology of oxygen diffusion at the capillary level
J.P.Schadè:Selective vulnerability of the brain in hypoxemia,2.Aufl.,Oxford,Pergamon Press,1963

85.TOLANI,A.J.,G.P.TALWAR:
Differential metabolism of various brain regions
Biochem.J.88,357-362,1963

86.TRUHAUT,R.:
Modification de la toxicité aiguë de l`oxyde de carbone chez le lapin par la presence d´hydrocarbures aliphatiques
J.Eur.Tox.1,36-41,1973

87.WHALEN,W.J.:
Some problems with an intracellular pO_2-electrode
Advanc.in exp.med.and biol.5o,39-41,1974

88.WILK,M.,E.L.WYNDER:
Über die Wirkung polycyclischer,aromatischer Kohlenwasserstoffe an isolierten Mitochondrien der Mäuseleber
Z.Naturforsch.21b,161-166,1966

89.VLADIMIROW,G.E.,M.N.BARANOV,L.Z.PEVZNER,W.TSYN-YAN:
On differences in metabolism existing in some areas and layers of the brain cortex
S.S.Kety,J.Elkes: Regional Neurochemestry,symp. puplic.div.,Oxford,London,New York,Paris, Pergamon Press,1961

90.ZOLLNER,H.:
Inhibition of some mitochondrial functions by acrolein and methylvinylketone
Biochem.Pharmac.22,1171-1178,Pergamon Press,1973

91.ZORN,H.:
Nachweis von Kohlenmonoxyd
Arbeitsmed.Sozialmed.und Arbeitshyg.12,433-438,1966

92.ZORN,H.:
Nachweis von Kohlenmonoxyd zur Diagnostik der Kohlenmonoxydvergiftung
Dtsch.med.Wschr.34,Jahrg.94,1692-1695,1969

93.ZORN,H.:
Die Lernfähigkeit für bedingte Reflexe bei Wistarratten unter intermittierender Einwirkung niedriger Kohlenmonoxydkonzentrationen
Staub-Reinhaltung der Luft,CO-Kolloquium der VDI-Kommission,Düsseldorf,1971,Teil2,161-163

94.ZORN,H.:
Das Hydroxyprolin im Urin als Maß für die NO_2-bedingte Kollagenschädigung der Atmungsorgane
Staub-Reinhaltung der Luft 35,nr.5,166-169,1975

95.ZORN,H.:
Biochemische Veränderungen im Gehirngewebe bei Kohlenmonoxyd-exponierten Tieren
Medichem,I.Internationales Symposium der Werksärzte der chemischen Industrie
27.-29.4.72,Ludwigshafen

96.ZORN,H.:
Luftverunreinigung durch Kohlenmonoxyd
Sonderdruck Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mit-

teilungen,71.Jahrgang,Heft 4,232-238,1974

97.ZORN,H.:
Die chronische Kohlenmonoxydvergiftung
Medizinische Klinik,70,Nr.11,441-451,1975

98.ZÜLCH,K.J.:
Gibt es Spasmen der Hirngefäße?
Med.Welt,14,621-627,1959

99. Bild der Wissenschaft,1/76

LEBENSLAUF

Am 27.9.1951 wurde ich, Eberhard Politz, als Sohn des Albert Politz in Eiershausen, Dillkreis, geboren.

Von 1958 bis 1962 Besuch der Grundschule in Dillenburg, anschließend Gymnasium mit abschließendem Abitur 1970 in Dillenburg.

Ab 1971 Studium der Medizin an der Universität Tübingen.
Ärztliche Vorprüfung am 20.9.1973, ärztliche Prüfung am 5.1.1977.